

Auswirkungen der intraoperativen Gabe von Dexamethason zur PONV-Prophylaxe auf den Blutzucker- und Cortisolspiegel bei normalgewichtigen und adipösen Kindern

**Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Dr. med.**

**an der Medizinischen Fakultät
der Universität Leipzig**

eingereicht von:

Richard Gnatzy
geboren am 04.12.1987 in Annaberg-Buchholz

angefertigt an der:

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie der Universität Leipzig
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. habil. Udo X. Kaisers

Betreuerin:

Prof. Dr. med. habil. Claudia Höhne

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom:

23. Juni 2015

Bibliographische Beschreibung

Richard Gnatzy

Auswirkungen der intraoperativen Gabe von Dexamethason zur PONV-Prophylaxe auf den Blutzucker- und Cortisolspiegel bei normalgewichtigen und adipösen Kindern

Medizinische Fakultät, Universität Leipzig

Dissertation

131 Seiten, 316 Literaturangaben, 19 Abbildungen, 17 Tabellen

Postoperative Übelkeit und Erbrechen sind relevante Komplikationen in der Kinderanästhesie. Eine der wichtigsten Säulen in der multimodalen Prophylaxestrategie ist die Verabreichung des Glucocorticoides Dexamethason, das bereits bei einmaliger Gabe den Glucose-Metabolismus beeinträchtigen kann.

In der vorliegenden Dissertation wurde untersucht, ob die intraoperative Applikation von Dexamethason bei Kindern einen Einfluss auf den perioperativen Verlauf des Blutzucker- und Cortisolspiegels hat. Ergänzend konnte die Abhängigkeit der Blutzuckeränderungen vom Body-Mass-Index evaluiert und die PONV-Inzidenz ermittelt werden.

Dafür wurden in die prospektive Observationsstudie 63 Patienten im Alter von 6 bis 16 Jahren eingeschlossen, welche einheitlich Dexamethason sowie Ondansetron zur PONV-Prophylaxe erhielten. Die Blutzucker- und Cortisolspiegel wurden zu fest definierten Zeitpunkten bestimmt.

Es zeigte sich ein signifikanter Anstieg des Blutzuckerspiegels um durchschnittlich 22,1 % innerhalb der ersten 6 Stunden nach der intraoperativen Dexamethasongabe. Es konnte außerdem erstmals nachgewiesen werden, dass sowohl bei normalgewichtigen als auch bei adipösen Kindern und Jugendlichen kein Zusammenhang zwischen dem Körpergewicht (BMI-SDS) und den perioperativen Blutzuckeränderungen besteht. Der perioperativ gemessene Verlauf des Cortisolspiegels lässt eine endokrine und metabolische Reaktion des Körpers auf die stressige Situation im Zusammenhang mit der Operation und dem ungewohnten Umfeld vermuten.

Die verschiedenen möglichen Einflussfaktoren auf die perioperativen Blutzuckeränderungen sowie die Rolle des Körpergewichtes in diesem Zusammenhang werden in der Promotionsschrift ausführlich diskutiert. Es wird insgesamt deutlich, dass der gemessene Blutzuckeranstieg ein multifaktorielles Geschehen ist. Die zusätzlich untersuchte PONV-Inzidenz zeigte, dass die durchgeführte Doppelprophylaxe aus Dexamethason und Ondansetron sehr effektiv war. Diese Arbeit unterstreicht damit einmal mehr den Nutzen einer effektiven PONV-Prophylaxe im Bereich der Kinderanästhesie und belegt, dass Dexamethason im klinischen Alltag auch bei Kindern mit hohem BMI bedenkenlos verwendet werden kann.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Algorithmus für die Risikobewertung von PONV bei Kindern.....	6
Abbildung 2: Strukturmerkmale Ondansetron	7
Abbildung 3: Strukturmerkmale von Cortisol im Vergleich zu Dexamethason	8
Abbildung 4: Täglicher Biorhythmus des Hormons Cortisol	14
Abbildung 5: Definierte Zeitpunkte der Blutzucker- und Cortisolspiegelmessung	24
Abbildung 6: 11-jähriger Proband bei der präoperativen Speichelgewinnung	26
Abbildung 7: Prozentualer Anteil der einzelnen Gewichtsgruppen	37
Abbildung 8: Verteilung des BMI-SDS innerhalb des Patientenkollektivs	38
Abbildung 9: Häufigkeiten der verwendeten Schmerzmittel.....	43
Abbildung 10: Perioperativer Verlauf des Blutzuckerspiegels.....	45
Abbildung 11: Anstieg des max. Blutzuckers in Abhängigkeit vom Blutzuckerspiegel.....	48
Abbildung 12: Anstieg des max. Blutzuckers in Abhängigkeit von der Operationsdauer	49
Abbildung 13: Cortisolspiegel zu den jeweiligen Messzeitpunkten	51
Abbildung 14: Perioperativer Verlauf des Cortisolspiegels	52
Abbildung 15: Perioperative Änderung des Cortisolspiegels in Abhängigkeit von der Zeit der Dexamethasongabe	55
Abbildung 16: Patienteninformation zur Aufklärung der Erziehungsberechtigten	113
Abbildung 17: Einwilligungserklärung der Erziehungsberechtigten, Seite 1	114
Abbildung 18: Einwilligungserklärung der Erziehungsberechtigten, Seite 2	115
Abbildung 19: Studienprotokoll zur Datenerfassung	116

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Grenzen der Blutglucose bei stoffwechselgesunden Kindern	14
Tabelle 2: Demografische Daten	36
Tabelle 3: Geschlechtsspezifischer Vergleich der einzelnen Gewichtsgruppen	38
Tabelle 4: Operationsarten aus der Gruppe der „allgemeinen Kinderchirurgie“	40
Tabelle 5: Operationsarten aus der Gruppe der „Kinderorthopädie und -traumatologie“	40
Tabelle 6: Operations- und Anästhesiedauer	41
Tabelle 7: Daten zur Narkose	42
Tabelle 8: Mittelwerte/SD der Blutzuckerspiegel und des HbA _{1c}	44
Tabelle 9: Vergleich der Mittelwerte/SD der Blutzuckerspiegel zu den jeweiligen Messzeitpunkten und des max. Blutzuckerspiegels zwischen den Gewichtsgruppen	46
Tabelle 10: Signifikanzprüfung der Einflussfaktoren auf den Ausgangswert des Blutzuckerspiegels	46
Tabelle 11: Signifikanzprüfung der Einflussfaktoren auf den max. Blutzuckerspiegel	47
Tabelle 12: Cortisolspiegel zu den jeweiligen Messzeitpunkten	51
Tabelle 13: Vergleich der Mittelwerte/SD der Cortisolspiegel zu den jeweiligen Messzeitpunkten zwischen den Gewichtsgruppen	53
Tabelle 14: Vergleich der Mittelwerte/SD der Cortisolspiegel zu den jeweiligen Messzeitpunkten zwischen der Dexamethasongabe am Vormittag vs. Nachmittag	54
Tabelle 15: Perzentile für den BMI von Jungen im Alter von 0 bis 18 Jahren	110
Tabelle 16: Perzentile für den BMI von Mädchen im Alter von 0 bis 18 Jahren	111
Tabelle 17: Standard-Normalverteilung: z-Werte und Perzentilen	112

Abkürzungsverzeichnis

5-HT ₃ -Rezeptor	5-Hydroxytryptamin-Rezeptor
ACTH	adrenocorticotropic hormone
AGA	Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter
AGPD	Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Diabetologie
ANCOVA	Analysis of Covariance
AöR	Anstalt öffentlichen Rechts
ASA	American Society of Anesthesiologists
BIS	Bispektral-Index
BMI	Body-Mass-Index
BMI-SDS	Standard-deviation-Score des Body-Mass-Index
BZ	Blutzucker
bzw.	beziehungsweise
CBG	corticosteroid binding globulin (Transcortin)
COPRA®	Computer Organized Patient Report Assistant
CRH	Corticotropin-releasing Hormone
CRP	C-reaktives Protein
CTZ	Chemorezeptortriggerzone
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DGAI	Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V.
DXA	Dual-Energy X-ray Absorptiometry
EMLA®	eutectic mixture of local anesthetics
ESIN	elastisch stabile intramedulläre Nagelung
et al.	und andere
Fa.	Firma
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
h	Stunde
HOMA-IR	homeostasis model assessment for insulin resistance
IFB	Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum AdipositasErkrankungen Leipzig
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine
IDVO	intertrochantere derotierende varisierende Osteotomie
IMISE	Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie der Universität Leipzig
IL	Interleukin
ILM	Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik

i.v.	intravenös
KG	Körpergewicht
mACh-Rezeptor	muskarinerger Acetylcholin-Rezeptor
max.	maximal
MC4R-Rezeptor	Melanocortin-4-Rezeptor
n	Anzahl
N.	Nervus
NNT	Number Needed to Treat
NPY	Neuropeptid Y
oGTT	oraler Glucosetoleranztest
PC1	Proprotein-Convertase 1
PEPCK	Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase
POMC	Proopiomelanocortin
PON	postoperative nausea
PONV	postoperative nausea and vomiting
POV	Postoperative vomiting
POVOC-Score	postoperative vomiting in children score
Q ₁ , Q ₃	25 %- und 75 %-Quartil
QUICKI	quantitative insulin-sensitivity check index
r	Korrelationskoeffizient nach Pearson
r _s	Spearman Rangkorrelationskoeffizient
T _{Bi}	Zeitpunkte der Blutzuckermessung
T _{ci}	Zeitpunkte der Cortisolmessung
TINIA	turbidimetrisches immunologisches Inhibierungsassay
TIVA	total intravenöse Anästhesie
TNF- α	Tumornekrosefaktor α
VAS	visuelle Analogskala
WHO	Weltgesundheitsorganisation
z.B.	zum Beispiel
ZKS	Zentrum für Klinische Studien Leipzig
vs.	versus

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Postoperative Übelkeit und Erbrechen	1
1.1.1	Inzidenz und Pathophysiologie	1
1.1.2	Risikofaktoren und Handlungsempfehlung mit ihrer Umsetzung	2
1.1.3	Prophylaxe.....	6
1.1.4	Therapie.....	11
1.1.5	Auswirkungen und Folgen von PONV	12
1.2	Der Kohlenhydratstoffwechsel	13
1.2.1	Die Regulation des Blutglucosespiegels.....	13
1.2.2	Richtwerte des Blutglucosespiegels	14
1.2.3	Auswirkungen und Folgen der Hyperglykämie	15
1.3	Adipositas und der Body-Mass-Index	16
1.3.1	Definition und Prävalenz	16
1.3.2	Ursachen und Risikofaktoren.....	18
1.3.3	Messung und Bestimmung	19
1.3.4	Stoffwechselbesonderheiten und Auswirkungen	20
2	Fragestellung.....	22
3	Patientenauswahl und Methoden	23
3.1	Patientenauswahl.....	23
3.2	Studienablauf	24
3.2.1	Definierte Zeitintervalle	24
3.2.2	Präoperative Periode	25
3.2.3	Intraoperative Periode	26
3.2.4	Postoperative Periode	28
3.3	Datenerfassung und Dokumentation	29
3.4	Blutzuckermessung.....	30
3.5	Cortisolmessung	31
3.6	HbA _{1c} -Bestimmung	33
3.7	Statistische Auswertung.....	34

4	Ergebnisse	36
4.1	Patienten.....	36
4.1.1	Demografische Daten	36
4.1.2	BMI-abhängige Einteilung.....	36
4.1.3	PONV-Anamnese, Risikofaktoren und Auftreten.....	39
4.2	Durchgeführte Operationen	39
4.3	Narkose und Schmerztherapie	41
4.3.1	Operations- und Anästhesiedauer	41
4.3.2	Narkosdaten	41
4.3.3	Postoperative Schmerztherapie.....	42
4.4	Blutzuckerspiegel.....	43
4.4.1	Intra- und postoperativer Verlauf	43
4.4.2	Einflüsse auf den Ausgangswert des Blutzuckers	46
4.4.3	Einflüsse auf den maximalen Blutzuckerwert	47
4.5	Cortisolspiegel	50
4.5.1	Intra- und postoperativer Verlauf	50
4.5.2	Perioperative Änderung des Cortisolspiegels.....	53
4.5.3	Zusammenhang zwischen Blutzucker- und Cortisolspiegel	55
5	Diskussion.....	56
5.1	Das Auftreten von PONV	57
5.2	Einfluss von Dexamethason auf den Blutzucker- und Cortisolspiegel.....	59
5.3	Einfluss des Body-Mass-Index auf Blutzucker- und Cortisolspiegel	64
5.4	Weitere Einflüsse auf die metabolische und endokrine Antwort	67
5.4.1	Operationsabhängige Einflussfaktoren.....	67
5.4.2	Patientenabhängige Einflussfaktoren	71
5.4.3	Physiologische Einflussfaktoren	73
5.5	Cortisol als wichtiges „Stresshormon“.....	73
5.6	Methodik und Datenerfassung.....	78
5.7	Grenzen der Studie und Fehlereinschätzungen	79
5.7.1	Beginn der Operation und Messzeitpunkte.....	79

5.7.2	Studiendesign	80
5.7.3	Messung des maximalen Blutglucosespiegels	81
5.7.4	Standardisierung der Operation.....	82
5.7.5	Aussagekraft über aktuelle Stoffwechsellage der Patienten.....	83
6	Zusammenfassung.....	85
7	Literaturverzeichnis	89
8	Anlagen	110
8.1	Referenztabellen zur Perzentilberechnung.....	110
8.2	Patienteninformation und Einwilligungserklärung	113
8.3	Studienprotokoll zur Datenerfassung.....	116
9	Erklärung über die Eigenständigkeit.....	117
10	Erklärung über die Vorbehaltlichkeit.....	118
11	Danksagung	119
12	Lebenslauf.....	120

1 Einleitung

1.1 Postoperative Übelkeit und Erbrechen

1.1.1 Inzidenz und Pathophysiologie

Ein sehr häufiges und bedeutendes Problem der Anästhesie stellen postoperative Übelkeit und Erbrechen (postoperative nausea and vomiting, PONV) dar. Eine der ersten umfangreichen Beschreibungen dieses Phänomens wurde bereits im Jahr 1849 durch den britischen Arzt John Snow publiziert (Snow, 1849).

Die Gesamtinzidenz ist sehr schwierig zu eruieren, da es nicht nur einen einzigen auslösenden Faktor, sondern eine vielfältige Ätiologie gibt (Kovac, 2000). Im Erwachsenenalter tritt PONV mit einer Inzidenz von bis zu 78 % auf und ist stark abhängig von bestimmten Risikofaktoren, die im folgenden Kapitel näher beschrieben werden. Die allgemein beobachtete durchschnittliche Auftretenswahrscheinlichkeit wird in der Literatur mit 20-30 % angegeben (Apfel et al. 1999; Doubravska et al. 2010; Lee et al. 2007). Bei Kindern ist das Auftreten von PONV deutlich häufiger (Apfel et al. 2007). Bei einem Verzicht der antiemetischen Prophylaxe treten Übelkeit und Erbrechen im Kindesalter mit einer Inzidenz von 33,2 % bis zu 82 % auf (Eberhart et al. 2004b; Hamid et al. 1998). Diese hohe Inzidenz rechtfertigt daher bevorzugt prophylaktische Maßnahmen vor dem Auftreten von PONV (Bolton et al. 2006).

Bei Säuglingen und Kleinkindern unter 3 Jahren tritt Erbrechen mit ca. 5 % relativ selten auf. Eine Erfassung von Übelkeit ist allerdings sehr schwierig. Im Gegensatz dazu steigt die Wahrscheinlichkeit eines Erbrechens bei älteren Kindern deutlich an und erreicht ihren Gipfel im Alter zwischen 6 und 10 Jahren (Apfel & Roewer, 2004; Becke et al. 2007b; Sossai et al. 1993). Das geringere Auftreten von Erbrechen bei Neugeborenen und Säuglingen kann mit einer möglichen Unreife des Brechzentrums und dessen Reflexbahnen erklärt werden. Aber auch evolutionäre Faktoren als Ursache für die erniedrigte Inzidenz werden diskutiert (Kretz, 1997). Da das Alter einen Einfluss auf das Vorkommen von postoperativer Übelkeit und Erbrechen hat, erscheint eine Unterscheidung zwischen Kindern und Erwachsenen somit sinnvoll.

Die genauen pathophysiologischen Abläufe von PONV sind noch nicht vollständig verstanden und weitgehend ungeklärt. Im Gegensatz dazu konnten die physiologischen Mechanismen des Chemotherapie- und Opioid-induzierten Erbrechens erforscht werden. In tierexperimentellen Untersuchungen wurden im Hirnstamm die Existenz eines Brechzentrums nachgewiesen. Es besteht aus zahlreichen Kerngebieten und ist in der lateralen Formatio reticularis der Medulla oblongata in unmittelbarer Nähe zur Area postrema und dem Nucleus tractus solitarii lokalisiert. Dieses funktionelle Zentrum bekommt seine

Afferenzen aus der Chemorezeptortriggerzone (CTZ) am Boden des IV. Ventrikels, vom Gastrointestinaltrakt über den N. vagus und aus dem Vestibularorgan (Andrews, 1992; Borison & Wang, 1949, 1953; Leslie, 1986).

Die Hauptfunktion des Brechreflexes ist der Schutz gegen eine unbeabsichtigte Toxinaufnahme über die Nahrung. Die Afferenzen werden von Mechanorezeptoren der Darmmuskulatur bzw. von Chemorezeptoren der Mucosa des oberen Gastrointestinaltraktes über den N. vagus vermittelt. Desweiteren gibt es einen Anhaltspunkt, dass das Vestibularsystem mit der proemetischen Wirkung einiger Medikament interagiert (Andrews, 1992; Apfel & Roewer, 2004; Borison & McCarthy, 1983).

Die Area postrema spielt als zirkumventrikuläres Organ eine sehr wichtige Rolle bei der Koordinierung des Erbrechens. Es ist für viel mehr Substanzen durchlässig als das umgebende Gewebe der Medulla oblongata und ist deshalb besonders empfindlich für Medikamente und Toxine. Diese zirkulierenden Stimuli erregen die Chemorezeptorzellen der in der Area postrema lokalisierten CTZ und induzieren dadurch das Erbrechen. Auch der N. glossopharyngeus übermittelt afferente Impulse an die Area postrema (Borison, 1989; Leslie, 1986).

Auf molekularer Ebene sind an der Übertragung Übelkeit-hervorrufender Impulse zahlreiche Neurotransmitter beteiligt. Von großer Bedeutung sind Serotonin (5-HT₃-Rezeptoren), Dopamin (D₂-Rezeptoren), Histamin (H₁-Rezeptoren), Acetylcholin (muskarinerge ACh-Rezeptoren) und die Substanz P (NK₁-Rezeptoren). Zahlreiche Opioid- und Dopamin-D₂-Rezeptoren befinden sich in der CTZ. Die Area postrema enthält hohe Konzentrationen von Opioid-, D₂- und 5-HT₃-Rezeptoren, wohingegen im Nucleus tractus solitarii überwiegend muscarinerge-, cholinerge- und Histaminrezeptoren lokalisiert sind. Die genannten Neurotransmitter bzw. deren Rezeptoren sind somit außerdem Angriffspunkte für zahlreiche Substanzen mit antiemetischer Wirkung (Apfel et al. 2007; Doubravska et al. 2010).

1.1.2 Risikofaktoren und Handlungsempfehlung mit ihrer Umsetzung

Die Ursache von PONV ist multifaktoriell bedingt und wird somit von mehreren Einflussfaktoren getriggert. Seit der Entdeckung dieses Phänomens wurden immer wieder neue Faktoren vermutet und in zahlreichen Untersuchungen versucht, ihre spezielle Bedeutung für PONV heraus zu arbeiten. Neben der Nahrung, psychologischem Stress, dem Operationsverfahren und der Art der Prämedikation als prä- und perioperative Ursachen, werden auch dem Schmerz sowie den physischen, endokrinen, kardiovaskulären und gastrointestinalen Auswirkungen der Anästhetika eine wichtige Bedeutung zugeschrieben (Andrews, 1992).

Aufgrund systematischer Forschung unter Anwendung multivariater Analysetechniken konnte die Liste relevanter Risikofaktoren immer übersichtlicher gestaltet werden. Daraus entwickelten Koivuranta et al. und Apfel et al. in der Folgezeit übersichtliche Modelle, die eine Zuordnung von Risikofaktoren zu vereinfachten Risikoscores ermöglichten (Apfel et al. 1999; Koivuranta et al. 1997). Dabei sind vorrangig patientenbezogene Faktoren und weniger das Operationsverfahren für das Auftreten von PONV verantwortlich. Als Ausnahmen im Kindesalter müssen die Strabismuschirurgie und die Tonsillektomie aufgeführt werden (Apfel et al. 1999; Bolton et al. 2006).

Der sogenannte „Apfel-Score“, der aufgrund der Vielzahl an publizierten Daten und Studienergebnissen als allgemeingültige Empfehlung erstellt wurde, bezieht sich vorrangig auf die Allgemeinanästhesie und besteht aus den folgenden vier Risikofaktoren:

- Weibliches Geschlecht
- Nichtraucher
- Anamnese für PONV bei Vornarkosen oder Reisekrankheit (Kinetose)
- Erwarteter Bedarf an postoperativer Opioidmedikation zur Schmerztherapie (Apfel et al. 2007)

Der ursprünglich für postoperatives Erbrechen erarbeitete Score wurde validiert und sagt zum einen das tatsächliche Auftreten signifikant besser voraus als eine zufällige Vorhersage, kann aber auch zusätzlich für die Voraussage von postoperativer Übelkeit genutzt werden (Eberhart et al. 1999). Auch im angelsächsischen Raum konnten von Gan et al. Richtlinien mit ähnlichen Daten veröffentlicht werden (Gan et al. 2003; Gan et al. 2014). Der kulturelle Hintergrund ließ allerdings eine eigene Empfehlung für den deutschsprachigen Raum sinnvoll erscheinen (Apfel et al. 2007).

Die Risikofaktoren, die die Inzidenz von PONV bei erwachsenen Patienten voraussagen, können bei Kindern nicht vollständig angewendet werden, auch wenn es einige Parallelen gibt. Grund dafür ist zum einen die schwierigere Einschätzung einiger Faktoren, aber auch die normalerweise fehlende Anwendbarkeit bei Kindern zum Beispiel in Bezug auf den Nichtraucherstatus (Eberhart et al. 2004a; Eberhart et al. 2004b).

In ausführlichen Analysen konnten Eberhart et al. vier endgültige Faktoren identifizieren, die den sogenannten POVOC-Score („postoperative vomiting in children score“) charakterisieren:

- kindliches Erbrechen in der Anamnese oder PONV-Anamnese bei Eltern und Geschwisterkindern
- Dauer des chirurgischen Eingriffs (> 30 min)
- Alter des Kindes (> 3 Jahre)
- Strabismuschirurgie (Eberhart et al. 2004a)

Darüber hinaus sollte im Kindesalter anderen genetischen und umweltbedingten Faktoren wie zum Beispiel „Passivrauchen“ zusätzliche Aufmerksamkeit geschenkt werden.

Auch Schmerz ist ein sehr starker emetischer Stimulus. Die Entstehung von Schmerz-induzierter Übelkeit ist dabei weitgehend ungeklärt. Einerseits werden den viszerale Nozizeptoren eine Beeinflussung der Hirnstammaktivität zugeschrieben, aber auch eine Assoziation mit der Aktivierung des sympathischen Nervensystems und erhöhter Zirkulation von Katecholaminen wird vermutet (Andrews, 1992; Jenkins & Lahay, 1971; Watcha & White, 1992).

Der Einfluss von Übergewicht und Adipositas auf Übelkeit und Erbrechen wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Nach einer systematischen Untersuchung von Kranke et al. wird allerdings davon ausgegangen, dass das Gewicht bzw. der Body-Mass-Index (BMI) kein Risikofaktor für PONV darstellt (Kranke et al. 2001).

Spezielle anästhesiologische und medikamentöse Risikofaktoren für die Entstehung von PONV sollen in den folgenden Kapiteln näher erläutert werden:

1.1.2.1 Medikamentöse Risikofaktoren

Die emetogene Wirkung der Opiode, die bei der Allgemeinanästhesie zur Schmerztherapie eingesetzt werden, ist schon seit vielen Jahren bekannt und wird als ein wichtiger Risikofaktor für die Entstehung von PONV angesehen (Apfel et al. 1999; Kokinsky et al. 2003; Mather & Peutrell, 1995). Opiode aktivieren die CTZ in der Area postrema und können ebenfalls die vestibuläre Sensitivität modifizieren (Andrews, 1992).

Fentanyl gehört zur Gruppe der synthetischen Opioidanalgetika. Es wurde in den 1960er-Jahren auf den Markt gebracht und hat sich seitdem zu einem der wichtigsten Opiode entwickelt. Es weist eine 100-fach stärkere analgetische Potenz als Morphin auf und führt im Gegensatz zu diesem kaum zu einer übermäßigen Histaminausschüttung (Rosow et al. 1982).

Aufgrund ihrer unterschiedlichen Potenz und Wirkdauer unterscheiden sich die Opiode in ihrer emetogenen Wirkung. So ist zum Beispiel die PONV-Inzidenz von Alfentanil niedriger im Vergleich zu Fentanyl und Sufentanil. Aber auch eine Anästhesie mit Propofol und Remifentanil führt im Vergleich zu Propofol und Fentanyl seltener zu postoperativer Übelkeit und Erbrechen (Langevin et al. 1999; Rama-Maceiras et al. 2005).

1.1.2.2 Anästhesiologische Risikofaktoren

Im Zusammenhang einer PONV-begünstigenden Narkoseführung werden häufig intravenöse und inhalative Anästhesie bezüglich ihrer Emetogenität verglichen.

Von zentraler Bedeutung ist dabei das 1989 in Deutschland eingeführte Hypnotikum Propofol. Es wird häufig in der Anästhesie und zur Sedierung bei Kindern eingesetzt, obwohl das Wissen über die Auswirkungen in dieser Altersgruppe sehr eingeschränkt ist. Die Vorteile liegen neben der schnellen Einleitung und postoperativen Erholung in einer ausgeglichenen Aufrechterhaltung der Sedierung mit sehr wenigen Nebenwirkungen (Coetzee & Coetzer, 2003). Seine Wirkung entfaltet Propofol über den GABA_A-Rezeptor und führt damit zu einer Verstärkung der inhibitorischen Wirkung des Neurotransmitters γ -Aminobuttersäure (GABA) im zentralen Nervensystem (Hara et al. 1993). Nach der schnellen Umverteilung aus dem Blut in das Zentralnervensystem tritt der Bewusstseinsverlust innerhalb von 25-40 Sekunden ein und hält im Mittel 4 bis 8 Minuten nach der Injektion an. Bei Kindern flutet Propofol etwas langsamer ab als bei Erwachsenen. Diese kontextsensitive Halbwertszeit ist stark abhängig von der Infusionsdauer (Strauss & Giest, 2003).

Zahlreiche Arbeiten bestätigen, dass eine total intravenöse Anästhesie (TIVA) mit Propofol aufgrund seiner antiemetischen Eigenschaften weniger PONV verursacht als die Verwendung volatiler Anästhetika (Barst et al. 1995; Hofer et al. 2003; Sneyd et al. 1998; Visser et al. 2001). Apfel et al. zogen in einer weiteren Untersuchung zusätzlich die Verwendung inhalativer Anästhetika als wichtigen Risikofaktor für die Entstehung von PONV in Betracht (Apfel et al. 2002). Trotz der nicht-analgetischen Wirksamkeit von Propofol ist der postoperative Schmerzmittelbedarf bei einer TIVA geringer als bei einer Inhalationsnarkose (Pieters et al. 2010).

1.1.2.3 Handlungsempfehlung in der Kinderanästhesie

Für die Erstellung einer Handlungsempfehlung sind zwei Kriterien von großer Bedeutung: Einfacher Gebrauch im klinischen Alltag (übersichtliche Anzahl der Risikofaktoren und einfache Berechnung des Risikoscores) und flächendeckende Nutzung bzw. Akzeptanz unter den Ärzten (Eberhart et al. 2004b). Auf dieser Grundlage konnten Becke et al. Empfehlungen für den Wissenschaftlichen Arbeitskreis Kinderanästhesie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. (DGAI) erarbeiten, die den aktuellen Stand der Wissenschaft bezüglich der Prophylaxe und Therapie von postoperativem Erbrechen (POV) bei Kindern darstellen (Becke et al. 2007b):

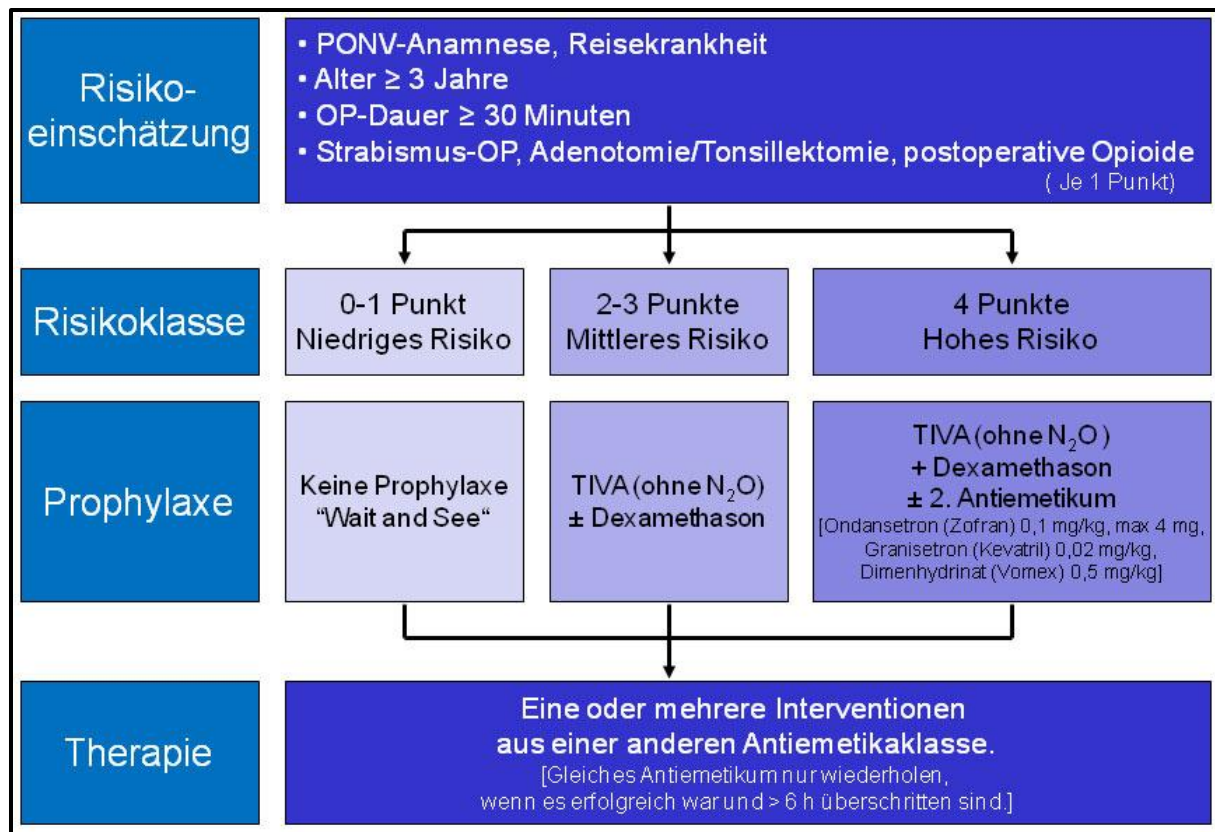


Abbildung 1: Algorithmus für die Risikoeinschätzung, Prävention und Behandlung von Erbrechen nach Narkosen bei Kindern (Becke et al. 2007b)

Mittels einer Einschätzung der Risikofaktoren erfolgt eine Zuordnung der Kinder zu drei Risikoklassen, mit denen individuelle Prophylaxe-Empfehlungen assoziiert sind. Bei einem niedrigen Risiko (0-1 Punkte) wird keine Prophylaxe empfohlen. Für mittleres und hohes Risiko (2-4 Punkte) sollte die Narkose mittels TIVA geführt werden und als Antiemetikum Dexamethason zum Einsatz kommen. Bei Patienten mit vier Risikofaktoren soll ein zweites Antiemetikum wie z.B. Ondansetron oder Dimenhydrinat das Auftreten von PONV verhindern.

1.1.3 Prophylaxe

Zweifelsohne stellt PONV in jedem Fall eine Beeinträchtigung des Patienten dar, deren Vermeidung ein wichtiges Ziel ist. In den meisten Fällen ist die Prophylaxe viel einfacher als die Therapie (Apfel et al. 2007). Außerdem rechtfertigt die hohe Inzidenz den Gebrauch einer effektiven antiemetischen Prophylaxe mehr als ein ausschließliches Verlassen auf eine „Notfalltherapie“ (Gan et al. 2003). Patienten berichten, dass das Vermeiden von unerwünschtem Erbrechen nach der Narkose für sie von größerem Interesse ist, als die postoperative Schmerzfreiheit (Macario et al. 1999). Eltern würden überdies für eine erfolgreiche Prophylaxe sehr viel Geld bezahlen (Diez, 1998).

Im Folgenden werden aktuelle medikamentöse und nicht-medikamentöse Strategien zur Vermeidung von PONV beschrieben. Der Hauptfokus liegt dabei auf den beiden in der aktuellen Studie verwendeten Antiemetika Ondansetron und Dexamethason:

1.1.3.1 Medikamentöse Strategien

Um bei Kindern der starken Beeinträchtigung durch PONV vorzubeugen, erarbeiteten Becke et al. die bereits dargestellte Handlungsempfehlung (Abbildung 1), bei der ein multimodales Konzept empfohlen wird (Becke et al. 2007b).

Aufgrund der multifaktoriellen Ätiologie ist selbst bei einer medikamentösen Mehrfachprophylaxe eine komplette Verhinderung von PONV nicht möglich. Ziele sollten also neben der Senkung der Inzidenz, eine Milderung der Beschwerdenstärke und eine unverzügliche antiemetische Therapie sein. Viele der Medikamente aus der Erwachsenenanaesthesie sind bei Kindern in Bezug auf ihre Effektivität zur PONV-Prophylaxe gleichermaßen geeignet. Sie werden allerdings in einer an das Körpergewicht adaptierten Dosierung eingesetzt (Becke et al. 2007b; Kovac, 2007). Die klassischen Antiemetika sind dabei zu einem großen Teil Antagonisten an Dopamin-(D₂), Serotonin-3- (5-HT₃), Histamin-(H₁) oder muskarinergen Acetylcholin-Rezeptoren (mACh) (Eberhart et al. 2003).

ONDANSETRON

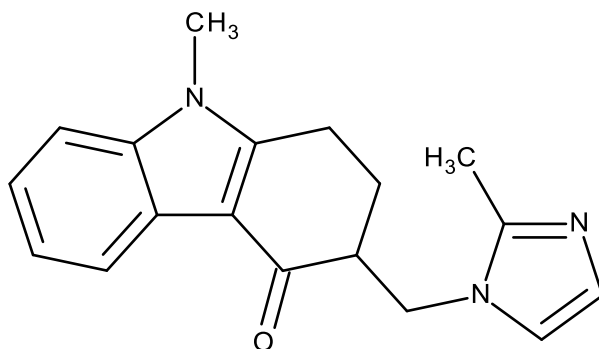


Abbildung 2: Strukturmerkmale des Serotoninrezeptor-Antagonisten Ondansetron

Ondansetron ist ein rezeptorspezifischer Antagonist am 5-HT₃-Rezeptor. Durch seine in Abbildung 2 dargestellten Strukturmerkmale weist es eine hohe Selektivität und damit nur eine geringe Affinität zu anderen Rezeptoren auf (Eberhart et al. 2003; Stables et al. 1987). Die 5-HT₃-Antagonisten blockieren die vagal vermittelte emetogene Wirkung von Serotonin (5-Hydroxytryptamin: 5-HT) an zentralen und peripheren 5-HT₃-Rezeptoren.

Im Jahr 1991 veröffentlichten Leeser et al. die ersten Untersuchungen von Ondansetron zur PONV-Prophylaxe und konnten es als effektives und vielversprechendes Antiemetikum identifizieren (Leeser & Lip, 1991). In den folgenden Jahren wurden weitere Studien publiziert, die die Effektivität nachweisen sollten. In einer Übersichtsarbeit konnten

Tramer et al. die sehr gute und klinisch relevante Wirksamkeit belegen. Die bei über 1000 Kindern am besten dokumentierte Dosierung liegt bei 0,1 mg/kg intravenös (Tramer et al. 1997a). Bei intravenöser Applikation von Ondansetron am Ende der Operation kann bei 20% der Patienten das Auftreten von PONV verhindert werden (Sun et al. 1997a; Tang et al. 1998). Der aktuelle Stand der Forschung lässt vermuten, dass sich Ondansetron in seiner antiemetischen Wirkung nicht von anderen 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten (Granisetron, Dolasetron, Topisetron) unterscheidet (Gan et al. 2014; Wurglics & Spiegl, 2007).

Der große Vorteil von Ondansetron im Vergleich zu einigen älteren antiemetischen Medikamenten ist, dass es aufgrund der selektiven Blockade der 5-HT₃-Rezeptoren nur mit milden Nebenwirkungen, wie Kopfschmerzen, Müdigkeit, Fieber, Obstipation, Appetitlosigkeit und Schlafstörungen verbunden ist. Als Langzeitwirkung wird gelegentlich auch ein Anstieg der Leberenzyme beschrieben, der aber angesichts der niedrigen Dosierungen bei der PONV-Prophylaxe eine zu vernachlässigende Rolle spielt. Sedierende und extrapyramidale Störungen fehlen im Vergleich zu anderen Antiemetika gänzlich (Leslie & Gan, 2006; Tramer et al. 1997a; Wurglics & Spiegl, 2007). Allerdings ist die Substanzklasse der Setrone weitgehend mit einer Verlängerung des QT-Intervalls assoziiert, sodass eine kontinuierliche perioperative EKG-Überwachung mit sofortiger Interventionsmöglichkeit erforderlich ist. Möglicherweise kann sich Palonosetron durch ein günstigeres Nebenwirkungsprofil mit deutlich geringerer Beeinflussung des QT-Intervalls von den anderen 5-HT₃-Antagonisten abheben (Wallenborn et al. 2009). Die hohe Effektivität und insgesamt jedoch geringe Anzahl an unerwünschten Nebenwirkungen führten dazu, dass die Familie der Setrone in vielen Ländern mittlerweile das Mittel der ersten Wahl bei der antiemetischen Therapie ist.

DEXAMETHASON

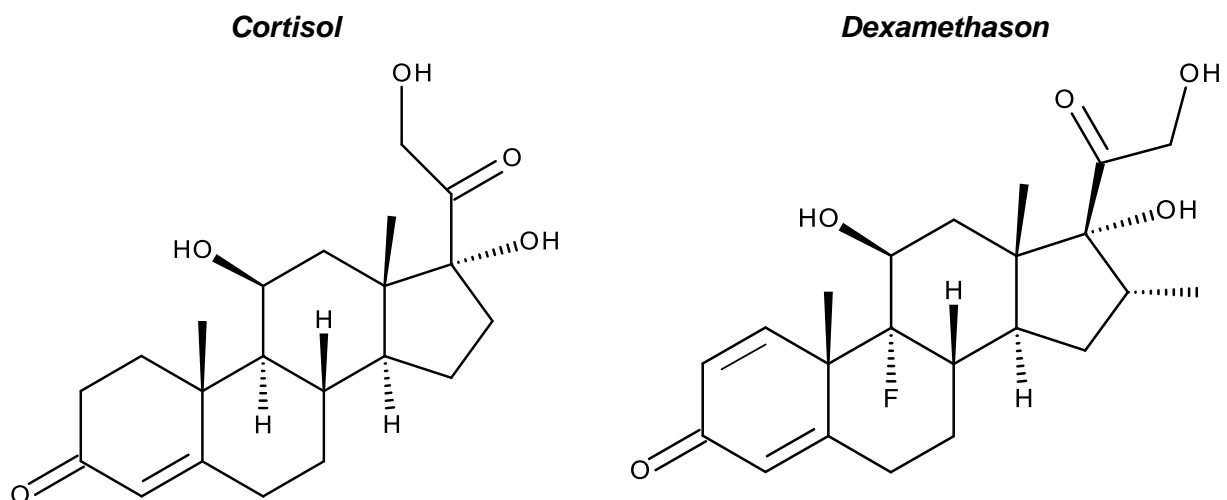


Abbildung 3: Strukturmerkmale des Steroidhormons Cortisol im Vergleich zum synthetischen Glucocorticoid Dexamethason

Mit der Entwicklung des synthetischen Corticosteroids Dexamethason war das Ziel verbunden – ausgehend vom Molekül des Cortisols – die glucocorticoide Wirkung zu steigern. Dabei wurden einige chemische Veränderungen der Strukturmerkmale (Abbildung 3) vorgenommen. Diese führen zu einer langsameren Metabolisierung und dadurch zu einer längeren Aktivität (Dahlberg et al. 1984). Es besitzt eine ungefähr 20- bis 25-fach stärkere glucocorticoide Potenz als Cortisol (Derendorf et al. 1993), im Gegensatz dazu jedoch keine mineralocorticoide Wirkung (Visser, 1969). Im Plasma sind Glucocorticoide an Proteine gebunden. Ein wichtiges Plasmaprotein für den Transport ist neben Albumin das Transcortin oder Corticosteroid binding globulin (CBG). Dexamethason weist zu ca. 70-80 % eine Plasmaproteinbindung auf. Im Gegensatz zu Cortisol ist das synthetische Glucocorticoid allerdings kaum an CBG gebunden, sondern meistens unspezifisch an Albumin (Derendorf et al. 1993; Peets et al. 1969). Weitere pharmakokinetische Parameter sind eine annähernd sechsfach größere Wirkdauer als Cortisol mit einer biologischen Halbwertszeit von 36-72 Stunden, einer vergleichsweise sehr langen Plasma-Halbwertszeit von 4,5 Stunden (Aktories et al. 2009; Derendorf et al. 1993) und einer oralen Bioverfügbarkeit von 80 % (Duggan et al. 1975). Innerhalb der Familie der Glucocorticoide unterscheidet sich die Bindungsaffinität am Glucocorticoidrezeptor. Bei den synthetischen Analoga wurde dabei eine höhere Rezeptoraffinität nachgewiesen. So ist die relative Bindungsaffinität von Dexamethason sieben Mal größer als die von Cortisol (Hochhaus et al. 1997).

Das Anwendungsgebiet von Dexamethason ist aufgrund seiner antiinflammatorischen und antiödematösen Eigenschaften sehr vielfältig (Eberhart et al. 2000; Lukins & Manninen, 2005). Neben diesen Eigenschaften konnten auch postoperative proanalgetische Effekte nach präoperativer Dexamethasongabe nachgewiesen werden (Hval et al. 2007; Kaan et al. 2006; Kardash et al. 2008).

Antiemetische Eigenschaften konnten erstmals 1993 in einer klinischen Studie gezeigt werden (Baxendale et al. 1993) und machen Dexamethason seitdem zu dem am häufigsten eingesetzten Steroidhormon in der PONV-Prophylaxe (Doubravska et al. 2010). Aufgrund seiner nachweislich sehr guten antiemetischen Wirkung, die in den Folgejahren in zahlreichen Studien untersucht wurde, etablierte es sich zu einem der effektivsten Antiemetika und findet nach wie vor regelmäßige Anwendung in der Anästhesie (Czarnetzki et al. 2008; Eberhart et al. 2000; Holte & Kehlet, 2002). Dabei ist die Effektivität bei Kindern und Erwachsenen gleich hoch (Henzi et al. 2000). Ein großer Vorteil sind weiterhin die schnellere Rekonvaleszenz und der Kostaufbau im Vergleich zu einem Placebo (Fazel et al. 2007; Steward et al. 2003), auch wenn in den seltensten Fällen von unerwünschten Nebenwirkungen wie einer Pneumonie, Knochennekrosen oder einer Sekundärblutung berichtet wird (April et al. 1996; Czarnetzki et al. 2008; Karaman et al. 2009; Leslie & Gan,

2006). Einerseits konnte ein ursprünglich angenommener Zusammenhang zwischen Dexamethason zur PONV-Prophylaxe und einer postoperativen Wundinfektion nicht sicher belegt werden (Eberhart et al. 2011b; Gan et al. 2014; Waldron et al. 2013), andererseits konnten Mastropietro et al. bei schwer kranken Kindern in der Herzchirurgie nachweisen, dass eine höhere intraoperative Glucocorticoiddosis zu postoperativen Infektionen führt (Mastropietro et al. 2013).

Für die therapeutische Intervention mit Dexamethason ist die Datenlage noch spärlich. Da es allerdings mindestens 2 Stunden bis zur Entfaltung der antiemetischen Wirkung benötigt, kommt es als Notfalltherapie in den meisten Fällen zu spät und sollte daher zur Anästhesieeinleitung appliziert werden (Wang et al. 2000).

Der Wirkmechanismus ist bis heute nicht gut verstanden. Einige Theorien sind aus der antiemetischen Therapie in der Chemotherapie bekannt und werden als mögliche Wirkungsfaktoren diskutiert. Dazu zählen unter anderem eine Reduktion des Serotonin-Turnovers (Fredrikson et al. 1992) und des 5-Hydroxytryptophanspiegels im Nervengewebe als Zwischenprodukt der Serotoninsynthese (Young, 1981), sowie eine Sensibilisierung der pharmakologischen Rezeptoren für andere Antiemetika (Sagar, 1991). Weiterhin wurde eine membranstabilisierende Wirkung und eine zerebrale und periphere Biosynthesereduktion des Gewebshormons Prostaglandin durch Corticosteroide diskutiert (Aapro et al. 1984; Rich et al. 1980).

Neben den oben genannten Wirkungen der Glucocorticoide auf den Organismus kann bereits eine Einmalgabe von Dexamethason den Glucose-Metabolismus und damit die Glucosetoleranz beeinträchtigen (Schneiter & Tappy, 1998).

Zu den prophylaktischen Interventionen gegen PONV zählt ebenfalls eine TIVA mit Propofol, die in Kombination mit Dexamethason als sehr effektiv beschrieben wird (Erdem et al. 2008). Weitere Prophylaxestrategien sind der Verzicht auf Lachgas (N_2O) und die Reduzierung bzw. Vermeidung von Opioiden, deren Zusammenhang zu PONV bereits unter „Risikofaktoren“ im Kapitel 1.1.2.1 dargestellt wurde (Becke et al. 2007b).

Apfel et al. untersuchten die Reduzierung des relativen PONV-Risikos einzelner Interventionen und kamen zu dem Schluss, dass weder eine medikamentöse Prophylaxe (26 % Reduktion) noch der Verzicht volatiler Anästhetika unter Verwendung von Propofol (19 %) PONV sicher verhindern können (Apfel et al. 2005).

Eine Kombinationsprophylaxe aus Dexamethason und einem 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten zeigt kaum Nebenwirkungen und kann als sicher und zuverlässig eingestuft werden (Leslie & Gan, 2006). Zusätzlich ist die Doppelprophylaxe aufgrund ihrer Effektivität anderen

Strategien gegenüber deutlich überlegen. Es kann bei Kindern zu einer Risikoreduktion von bis zu 80 % führen (Bolton et al. 2006; Eberhart et al. 2000; Engelman et al. 2008).

1.1.3.2 Nicht-medikamentöse Strategien

Als Alternative zur medikamentösen PONV-Prophylaxe sind in den letzten Jahren zunehmend nicht-medikamentöse Verfahren in den Fokus gerückt. Dazu wurden unter anderem Akupunktur, Laser-Akupunktur, transkutane elektrische Nervenstimulation und Akupressur in zahlreichen Studien untersucht.

Am besten dokumentiert ist dabei eine Stimulation des P6-Akupunktur-Punktes. Der sogenannte Neiguan-Punkt ist am Unterarm 4 cm proximal vom Handgelenk zwischen den Beugesehnen des M. palmaris longus und M. flexor carpi radialis lokalisiert (Kovac, 2000). In einem Review beschrieben Lee et al. eine signifikante Reduktion von Übelkeit, Erbrechen und des Bedarfs von Antiemetika zur Notfalltherapie verglichen mit Placebo. Ein Unterschied zwischen der P6-Stimulation und der Verwendung antiemetischer Medikamente konnte nicht nachgewiesen werden. Dieser Effekt kann sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen beobachtet werden (Lee & Fan, 2009).

Als weitere wirksame, nichtpharmakologische Strategie in der Erwachsenenanaesthesie, das gegenüber der Placebogabe zur Reduktion von PONV führt, wird die Gabe von Ingwer beschrieben (Chaiyakunapruk et al. 2006). Bei Kindern konnte eine Verbesserung des Schweregrads von Übelkeit und Erbrechen nach einer Chemotherapie nachgewiesen werden (Pillai et al. 2011).

1.1.4 Therapie

Trotz zahlreicher und vielversprechender Konzepte zur Verhinderung von PONV, die von der Art der Narkoseführung bis hin zur medikamentösen Einfach- oder Mehrfachprophylaxe reichen, ist das Auftreten dieser als belastend empfundenen Begleiterscheinung möglich. Deshalb sollte jedes Erbrechen unverzüglich behandelt werden, da ohne eine geeignete antiemetische Therapie bei über 50 % der Patienten weitere Episoden von PONV folgen (Apfel & Roewer, 2004).

Die therapeutischen Optionen haben ein ähnlich großes Spektrum wie die prophylaktischen Interventionen. Grundsätzlich können dieselben Medikamente der PONV-Prophylaxe eingesetzt werden. Allerdings sollte nach fehlgeschlagener Prophylaxe und dem damit verbundenen Auftreten von postoperativer Übelkeit und Erbrechen innerhalb der ersten 6 Stunden nach der Operation auf Medikamente anderer Klassen zurückgegriffen werden (Becke et al. 2007b; Gan et al. 2014).

Die ausführlichste Datenlage zur Therapie von PONV existiert zum Ondansetron. Es verhindert dabei mit einer Number Needed to Treat (NNT) von 4 das weitere Auftreten bei 25 % der Patienten. Die Dosis für eine Therapie wird mit einem Viertel der für die Prophylaxe erforderlichen Dosierung angegeben (Tramer et al. 1997b). Bei einer fehlgeschlagenen Prophylaxe mit dem 5-HT₃-Antagonisten sollte auf eine repetitive Gabe innerhalb von 6 Stunden verzichtet werden. Habib et al. konnten in ihrer Arbeit die geringere Wirksamkeit einer unmittelbaren Repetitionsdosis von Ondansetron zur PONV-Therapie nachweisen (Habib & Gan, 2005). Zusätzlich stehen in der Kinderanästhesie Metoclopramid und Dimenhydrinat als gut wirksame Therapeutika zur Verfügung, die allerdings Nebenwirkungen wie extrapyramidale Störungen oder eine Sedierung zeigen (Höhne, 2014).

Die Effektivität der verfügbaren pharmakologischen Interventionen ist nach wie vor limitiert. Deshalb wird häufig über multimodale Ansätze in der Therapie diskutiert, bei denen Kombinationen von Antiemetika in additiver Weise zur Effektsteigerung führen könnten (Apfel et al. 2007; Gan et al. 2014).

1.1.5 Auswirkungen und Folgen von PONV

Als wichtiger Aspekt im Zusammenhang von PONV und dessen Folgen muss berücksichtigt werden, dass durch das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen die Zufriedenheit der Kinder und deren Eltern stark reduziert wird. Zusätzlicher Personal- und Materialaufwand (Infusionstherapie und antiemetische Medikamente) zählen ebenfalls zu den negativen Folgen von PONV.

Aber auch physische und metabolische Probleme, wie Atemwegsobstruktion, Aspiration, Nahtdehiszenzen, Dehydratation und Imbalancen im Flüssigkeitshaushalt sowie Pneumothorax, Emphysem und Ösophagusruptur, die trotz ihres relativ seltenen Vorkommens zu lebensbedrohlichen Situationen führen können, zählen zu den beschriebenen Komplikationen von PONV (Antonis et al. 2006; Irefin et al. 2000; Rose & Watcha, 1999; Toprak et al. 2004). Diese postoperativen Probleme führen neben Schmerz häufig zu unerwarteten und nicht geplanten stationären Krankenhausaufnahmen nach ambulanten Operationen und verursachen dadurch bedeutsame Mehrkosten für das Gesundheitswesen. Die prophylaktische Gabe von Antiemetika ist nicht nur sehr kosteneffektiv, sondern erhöht auch deutlich die Patientenzufriedenheit (Awad et al. 2004; Hill et al. 2000).

Da neben den angesprochenen negativen Folgen auch die Gesamtmorbidität erhöht ist, sollte eine klare Prophylaxestrategie angewendet werden.

1.2 Der Kohlenhydratstoffwechsel

1.2.1 Die Regulation des Blutglucosespiegels

Das Monosaccharid Glucose ist eine wesentliche Energiequelle im menschlichen Körper. Es kann entweder durch endogene Bildung oder durch Aufnahme von externen Quellen bereitgestellt werden. Die gesamte Glucoseproduktion wird, abhängig vom metabolischen Zustand, durch Gluconeogenese und Glycogenolyse sichergestellt. Dabei hat die Bereitstellung von Glucose mittels Glycogenolyse mit 75 % im Vergleich zur endogenen Neusynthese einen dreimal größeren Anteil (Consoli et al. 1987). Untersuchungen bei nüchternen Menschen konnten zeigen, dass bei anhaltender Nahrungskarenz das Verhältnis verschoben und der Anteil der Gluconeogenese stetig größer wird (Rothman et al. 1991).

Aber auch in perioperativen Stresssituationen kommt es im Rahmen einer schnellen Regulation zu einer deutlich verstärkten hepatischen Gluconeogenese (Dahn et al. 1995; Gump et al. 1975). Ursache dafür ist der Anstieg der gegenregulierenden Hormone Cortisol, Glucagon und der Katecholamine (Schricker et al. 1996). Der zweite und langsamere Mechanismus, der zu einem Anstieg des Blutzuckerspiegels führt, ist eine entstehende Insulinresistenz, die eine schlechtere Verwertung der Kohlenhydrate zur Folge hat (Jahoor et al. 1986; Weissman, 1990). Somit führt die entstehende perioperative Insulinresistenz zu einer Hyperglykämie (Bagry et al. 2008).

Eines der bedeutendsten gegenregulatorischen Hormone bei Hypoglykämie ist das glucocorticoide „Stresshormon“ Cortisol. Aus dem Namen der übergeordneten Hormonklasse ist deutlich die Wirkung des Hormons auf den Kohlenhydratstoffwechsel zu erkennen. Allerdings spielt es zusätzlich bei zahlreichen biologischen Prozessen, wie der Anpassung an Stresssituationen, aber auch im Wachstum, im Intermediärstoffwechsel und bei Immun- und Entzündungsreaktionen eine sehr wichtige Rolle. Glucorticoide sind damit entscheidend an der Aufrechterhaltung der grundlegenden und stressbedingten Homöostase beteiligt (Nicolaidis et al. 2010). Das Steroidhormon wird in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde synthetisiert. Voraussetzung dafür ist eine Stimulation durch das adrenocorticotropic hormone (ACTH) aus dem Hypophysenvorderlappen, dessen Freisetzung vom Einfluss des CRH (corticotropin-releasing hormone) aus dem Hypothalamus abhängig ist. Da Cortisol nicht zellulär gespeichert werden kann, liegt die für den Organismus zur Verfügung stehende Menge stets im Plasma vor. Dabei sind aufgrund der fehlenden Wasserlöslichkeit ca. 90 % an Plasmaproteine gebunden. Die restlichen 10 % freies Cortisol bilden das biologisch aktive Hormon. Ungefähr 75 % des Cortisols sind dabei an das spezifische Transportprotein Transcortin gebunden - bei sehr hohen Konzentrationen kommt es zur zusätzlichen Bindung an Albumin (Löffler et al. 2007; McMahon et al. 1988).

Die Cortisolkonzentrationen im menschlichen Körper weisen im Verlauf eines Tages zahlreiche Schwankungen auf, die allerdings unter physiologischen Bedingungen stabil sind.

Der höchste Wert wird am frühen Morgen zwischen 6.00 und 9.00 Uhr erreicht und fällt dann im Verlauf des Tages wieder ab (Törnhaage & Alfven, 2006; Touitou et al. 2009; Van Cauter et al. 1994). Diesen täglichen Verlauf zeigt die Abbildung 4:

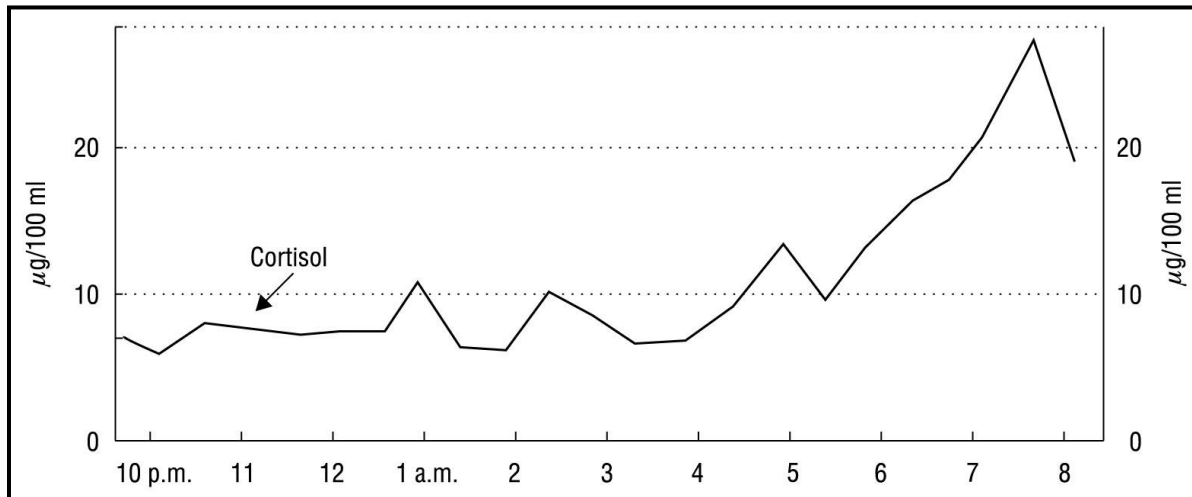


Abbildung 4: täglicher Biorhythmus des Hormons Cortisol (Rybicka et al. 2011)

Diese zahlreichen hormonellen und metabolischen Veränderungen und die damit verbundenen vielfältigen Antworten auf Stress können intermittierend Hyperglykämien hervorrufen. Der Blutglucosespiegel kann daher neben den „Stresshormonen“ als ein weiterer bedeutender Stressparameter im menschlichen Organismus angesehen werden.

1.2.2 Richtwerte des Blutglucosespiegels

Als Richtlinie für die Grenzen der Blutglucose wurde von der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Diabetologie (AGPD) der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) die folgende Übersichtstabelle erarbeitet (Jenkins & Lahay, 1971). Die Normwerte der Kinder mit einem gesunden Stoffwechsel dienen dabei als Orientierungswerte, um das Auftreten einer Hyperglykämie beurteilen zu können (Tabelle 1).

Tabelle 1: Richtlinie der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Diabetologie (AGPD) der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) für die Grenzen der Blutglucose bei stoffwechselgesunden Kindern

Blutglucose-Kontrolle – Klinisch chemische Bewertung	Stoffwechsel gesunder Kinder
Präprandiale oder Nüchtern-Blutglucose (mmol/l)	3,6 – 5,6
Postprandiale Blutglucose (mmol/l)	4,5 – 7,0
Nächtliche Blutglucose (mmol/l)	3,6 – 5,6
HbA _{1c} -Wert (%)	< 6,05

Die postoperative Hyperglykämie ist ein sehr häufiges Problem im klinischen Alltag und sollte daher als wichtiger Risikofaktor für Komplikationen (siehe Kapitel 1.2.3) klar definiert sein. Eine intensive Kontrolle der Blutglucose zu einem frühen postoperativen Zeitpunkt kann die Inzidenz von Komplikationen senken (Ata et al. 2010).

Die Definitionen für Hyperglykämien werden häufig individuell festgelegt und schwanken daher von Studie zu Studie in einem Bereich der Nüchternnglucose von $> 6,1$ bis $> 8,0$ mmol/l (Capes et al. 2000). In der aktuellen Literatur kann ein Überschreiten des Grenzwertes von $8,3$ mmol/l als evident angesehen und damit zur Definition einer Hyperglykämie genutzt werden (Chiaretti et al. 2002; Estrada et al. 2003; Verhoeven et al. 2011).

Der Zielwert für die Wiederherstellung einer Normoglykämie wird häufig zwischen $4,4$ - $6,1$ mmol/l angegeben (Ata et al. 2010).

Für die Bestimmung und Kontrolle des Langzeit-Blutzuckers und einer eventuell auftretenden Hyperglykämie ist der HbA_{1c}-Wert am besten geeignet. Dabei lässt die nicht-enzymatische Glykosylierung des Hämoglobin-Moleküls bei erhöhter Blutglucose diese Hämoglobinform entstehen. Durch die Lebensdauer der Erythrozyten von 120 Tagen, lässt sich so ein Monitoring des Blutzuckerverlaufes der letzten zwei bis drei Monate gewährleisten (Goldstein, 2010). Die Hauptanwendungsgebiete der Messung sind die regelmäßige Diabetes-Verlaufskontrolle (Nathan et al. 1984) und das diagnostische Testen auf Diabetes Typ 1 (Ehehalt et al. 2010). Aber auch bei der Diagnostik von Diabetes Typ 2 kann der HbA_{1c}-Wert ein wichtiger Parameter sein (Pettitt et al. 2004). Der Grenzwert wird bei Kindern mit gesunder Stoffwechsellage mit $6,05$ % angegeben.

1.2.3 Auswirkungen und Folgen der Hyperglykämie

In zahlreichen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die perioperative Hyperglykämie sehr ernst genommen werden sollte, da sich daraus schwerwiegende Folgeschäden entwickeln können.

So konnten Studien bei Erwachsenen zeigen, dass Anstiege der Plasmaglucose die Immunfunktion stören, indem sich die Zytokinproduktion der Makrophagen verändert, die Lymphozytenaggregation reduziert wird und die intrazelluläre bakterizide Aktivität der Leukozyten abnimmt. Außerdem konnte gezeigt werden, dass selbst in kurzzeitigen hyperglykämischen Phasen die Phagozytoseaktivität der Leukozyten abnimmt (Kjersem et al. 1988). Die Folge ist eine hohe Inzidenz von infektiologischen Komplikationen (Gore et al. 2001). Chirurgische Wundinfektionen als unmittelbare Folge der erhöhten Blutglucose treten bei erwachsenen Patienten häufig auf und bedingen dadurch oft längere Krankenhausaufenthalte und damit auch gesteigerte Kosten (Estrada et al. 2003; Swenne et

al. 2005). Die Inzidenz von ischämischen Hirnschäden (Wass & Lanier, 1996), rezidivierenden Ischämien, neu auftretendem Vorhofflimmern (Gandhi et al. 2005) und die Rate der Krankenhaussterblichkeit konnten durch Verhinderung einer perioperativen Hyperglykämie bei Erwachsenen deutlich gesenkt werden (Capes et al. 2000; Furnary & Wu, 2006). Erhöhte intra- und postoperative Blutglucosewerte sind damit von großer klinischer Wichtigkeit und nachweislich entscheidend für das chirurgische Ergebnis (Anderson et al. 2005; Doenst et al. 2005; Umpierrez et al. 2002).

Bei intensivpflichtigen Patienten kann eine Hyperglykämie ebenfalls ein prädisponierender Faktor für Komplikationen wie schwere Infektionen, Polyneuropathie und Multiorganversagen sein (van den Berghe et al. 2001). Die in dieser ersten Studie nachgewiesene Effektivität einer intensivierten Insulintherapie konnte allerdings in zahlreichen Folgestudien widerlegt werden, da eine zu enge perioperative Kontrolle der Blutglucose häufig Hypoglykämien induziert. Auch wenn die negative Auswirkung einer Hyperglykämie bekannt ist, konnte bisher nicht vollständig geklärt werden, ob eine Blutzuckersenkung die chirurgische Morbidität und Mortalität verringert (Akhtar et al. 2010; Lipshutz & Gropper, 2009).

Bei Kindern konnte neben einer erhöhten Mortalität und Morbidität (Chiaretti et al. 2002; Must et al. 1992; Gore et al. 2001) auch ein höheres Risiko für eine postoperative Bakteriämie bei intraoperativer Hyperglykämie während herzchirurgischer Eingriffe nachgewiesen werden (O'Brien Jr et al. 2010). Eine retrospektive Studie konnte zusätzlich zeigen, dass höhere intraoperative Blutzuckerspiegel mit dem Auftreten infektiöser, kardiovaskulärer und hämatologischer Komplikationen assoziiert sind (Alves et al. 2011).

Trotz aller beschriebenen unerwünschten Folgen einer perioperativen Hyperglykämie gibt es dennoch nur geringe Beweise, dass moderate perioperative Anstiege der Blutglucose bei Niedrigrisiko-Patienten zu einem unerwünschten klinischen Outcome führen (Murphy et al. 2014).

1.3 Adipositas und der Body-Mass-Index

1.3.1 Definition und Prävalenz

Bei Adipositas (Fettsucht, Fettleibigkeit) handelt es sich um eine Form starken Übergewichts. Definitionsgemäß liegt eine über das Normalmaß hinausgehende Vermehrung des Körperfetts zugrunde, die zu gesundheitlichen Beeinträchtigungen führen kann und Risikofaktor für zahlreiche Folgeerkrankungen und perioperative Komplikationen ist (Mortensen et al. 2011; Philippi-Höhne, 2011).

Als Berechnungsgrundlage für eine Gewichtsklassifikation dient der Body-Mass-Index (BMI), der als Quotient aus dem Gewicht in Kilogramm und dem Quadrat der Körpergröße in Meter ($[BMI] = \text{kg/m}^2$) ermittelt wird.

Nach Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) wird die Adipositas bei Erwachsenen mittels BMI-Grenzwerten in drei Schweregrade eingeteilt:

- Übergewicht (BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$)
- Adipositas Grad I (BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$)
- Adipositas Grad II (BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$)
- Adipositas Grad III (BMI $\geq 40 \text{ kg/m}^2$)

Auch Kinder werden mithilfe des Body-Mass-Index als untergewichtig, normalgewichtig, übergewichtig und adipös klassifiziert. Da in dieser jungen Bevölkerungsgruppe alters-, geschlechts- und entwicklungsabhängige Unterschiede des Körpergewichts vorliegen, können die starren Grenzwerte der WHO, die für das Erwachsenenalter gelten, nicht angewendet werden (Kurth & Schaffrath Rosario, 2007).

Es ist daher üblich Kinder und Jugendliche geschlechtsspezifischen Altersperzentilen zuzuordnen, wobei sie bei einem BMI-Wert oberhalb der 90. Perzentile als übergewichtig klassifiziert werden. Wenn der BMI-Wert oberhalb der 97. geschlechts- und altersabhängigen Perzentile liegt, wird dies als Adipositas definiert. Die Grundlage für die Referenzwerte der vorliegenden Studie und für die Empfehlung der Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter (AGA) bildet hierbei die Metaanalyse von Kromeyer-Hauschild et al. (Kromeyer-Hauschild et al. 2001).

Die Prävalenz von Adipositas und Übergewicht im Kindesalter liegt in den Industrienationen zwischen 15 und 35 %, wobei die Zahl übergewichtiger Kinder in den letzten Jahrzehnten ständig gestiegen ist (Blüher et al. 2011). Die WHO berichtet in diesem Zusammenhang eine Verdreifachung der Prävalenz in Europa (Branca et al. 2007). In Deutschland wurden im Jahr 2006 mit einer großen bundesweiten prospektiven Studie besorgniserregende Zahlen publiziert: 15 % (ca. 1,9 Millionen) der 3- bis 17-jährigen Kinder sind übergewichtig und 6,3 % (ca. 800.000) der Kinder und Jugendlichen leiden unter Adipositas. Dabei kann vor allem nach dem Schuleintritt ein deutlicher Anstieg registriert werden (Kurth & Schaffrath Rosario, 2007).

Auch aus einer anderen großen nationalen Datenbank („CrescNet“) konnten 2011 ähnliche Werte veröffentlicht werden. Der Anteil der übergewichtigen Kinder in der Gesamtbevölkerung wird mit 17 % angegeben und Adipositas tritt bei 7,6 % der Kinder und Jugendlichen auf. Nachdem bis zum Jahr 2003 ein Anstieg der Prävalenz nachgewiesen werden konnte, kommt es nun zu einem Rückwärtstrend und einer Verlangsamung.

Momentan zeigt die Prävalenz von Übergewicht und Adipositas bei deutschen Kindern eine Stabilisierung auf einem hohen Level, auch wenn nicht klar ist, ob sich dieser Trend so fortsetzen wird (Blüher et al. 2011).

Ein weiteres Problem der hohen Adipositasprävalenz wird in den nächsten Erwachsenengenerationen zu sehen sein, in denen dann die Zahl der zu behandelnden Folgeerkrankungen deutlich ansteigen und in den Vordergrund rücken wird. 50 % der übergewichtigen Kinder und Jugendlichen und 75 % der adipösen Heranwachsenden werden auch im Erwachsenenalter der jeweiligen gleichen Gewichtsklasse zuzuordnen sein (Lobstein et al. 2004). In Langzeituntersuchungen konnte festgestellt werden, dass Adipositas im Kindesalter unabhängig vom Gewicht im späteren Erwachsenenalter zu einer Steigerung der Morbidität und Mortalität führt (Must et al. 1992; Yanovski, 2001).

1.3.2 Ursachen und Risikofaktoren

Adipositas ist eine sehr komplexe und multifaktoriell bedingte Krankheit. Als Hauptursachen können in ca. 90 % der Fälle körperliche Inaktivität (Delmas et al. 2007; Lampert et al. 2007; Maffeis et al. 1998) und unausgewogene Ernährung (Koletzko et al. 2002; Kurth & Schaffrath Rosario, 2007; Weber et al. 2008) gesehen werden.

Aber auch die Psyche kann die Ernährungsgewohnheiten stark beeinflussen (Hölling & Schlack, 2007). In der Literatur wird schon seit vielen Jahren bei Erwachsenen der soziale Gradient in starken Zusammenhang mit der Prävalenz von Übergewicht und Adipositas gebracht (Sobal & Stunkard, 1989). Auch Kinder mit niedrigem Sozialstatus und Migrationshintergrund haben nachweislich ein höheres Risiko für Übergewicht und Adipositas (Lange et al. 2007; Schenk et al. 2007; Weber et al. 2008). Der Prävalenzanstieg des Übergewichts der letzten Jahrzehnte ist jedoch über alle Bildungsniveaus hinweg sichtbar, auch wenn der Ausgangswert unterschiedlich war. Dieses Problem betrifft somit alle sozialen Schichten (Toschke et al. 2005).

Neben diesen soziokulturellen und psychologischen Faktoren beeinflussen auch zahlreiche prä- und postnatal einwirkende Umgebungsfaktoren die Entwicklung eines Kindes. Es wird vermutet, dass Übergewicht durch frühe Einwirkungen langfristig moduliert werden kann. So haben länger gestillte Kinder eine niedrigere Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung von Übergewicht und Adipositas. In der Literatur wird nicht nur ein protektiver Einfluss des Stillens und der Stilldauer, sondern auch eine Abhängigkeit des Zeitpunktes und der Zusammensetzung von Ergänzungsnahrung beschrieben. Dabei besteht ein Zusammenhang zwischen einer starken Gewichtszunahme im Säuglingsalter und dem späteren Auftreten von Übergewicht und Adipositas (Grote et al. 2012; Koletzko et al. 2009). Zusätzlich sind auch verschiedene Risikofaktoren wie elterliches Übergewicht, hohes

Geburtsgewicht, wenig Schlaf sowie Rauchen der Mutter während der Schwangerschaft in der Diskussion (Kurth & Schaffrath Rosario, 2007).

Ca. 5 % der übergewichtigen und adipösen Kinder leiden unter Erkrankungen, die mit einer Zunahme des Körperfettanteils eng verbunden sind. Hierzu zählen vor allem endokrine Störungen (Cushing-Syndrom, Hypothyreoidismus, Hyperinsulinämie), iatrogene verursachte Folgen z.B. bei hochdosierter Steroidtherapie und genetische Syndrome (Turner-Syndrom, Prader-Willi-Syndrom, Laurence-Moon-Biedl-Bardet-Syndrom) (Kiess et al. 2001; Sabin et al. 2011; Yanovski, 2001). Neben dieser großen Vielfalt genetisch bedingter Erkrankungen, die stark mit Übergewicht und Adipositas assoziiert sind, rückt zunehmend die Erforschung monogener Ursachen und Veränderungen in den Fokus der Adipositasforschung. Zahlreiche Gene konnten in genomweiten Assoziationsstudien identifiziert werden, die direkt oder indirekt mit der Regulation des Körpergewichtes in Zusammenhang stehen (Körner et al. 2008). Von großer Bedeutung sind Mutationen im FTO-Gen, des Melanocortin-4-Rezeptors (MC4R) und im Leptin-Gen („obese“-Gen) bzw. des Leptin-Rezeptors. Aber auch die Neuropeptide Proopiomelanocortin (POMC) und Neuropeptid Y (NPY), sowie die Proprotein-Convertase 1 (PC1) spielen eine zunehmend besser erforschte Rolle bei der Entstehung von Übergewicht und Adipositas (Sabin et al. 2011).

1.3.3 Messung und Bestimmung

Zu den Standardmethoden der Bestimmung von Übergewicht und Adipositas zählt die Berechnung des Body-Mass-Index, der im klinischen Alltag leicht zu ermitteln ist und deshalb eine regelmäßige Anwendung findet.

Zusätzlich sind weitere Messmethoden zur Abschätzung des individuellen Körperfettanteils bekannt. Diese haben sich allerdings nicht zur routinemäßigen Erfassung des Fettanteils durchgesetzt, sind aber besonders für wissenschaftliche Studien sehr nützlich. Zu den einfacheren Methoden zählen die bioelektrische Impedanzanalyse, die Messung der Hautfaltendicke und Ultraschalluntersuchungen. Bei Kindern konnte eine hohe Korrelation zwischen der Hautfaltendicke und dem BMI nachgewiesen werden (Spyckerelle et al. 1988). Als weitere, meist aufwendigere Methoden zur Bestimmung des Körperfettanteils kommen Dual-Energy X-ray Absorptiometry (DXA), Densitometrie und Magnet-Resonanz-Tomographie zum Einsatz (Brodie & Stewart, 1999; Kromeyer-Hauschild et al. 2001). Bei der vergleichenden Verwendung von DXA wird deutlich, dass die prozentuale Fettmasse gut mit dem BMI korreliert, es allerdings zu starken altersabhängigen Schwankungen kommt. Besonders auffällig ist dies beim Vergleich von Jungen und Mädchen während der Pubertät (Pietrobelli et al. 1998).

Mithilfe dieser Messungen konnte bestätigt werden, dass der BMI ein akzeptables Maß für die Angabe der Gesamtkörperfettmasse darstellt.

Der einfach zu bestimmende Taillenumfang ist ein weiterer guter Prädiktor für die viszerale Adipositas (Goran, 1999) und korreliert gut mit der Entwicklung einer Insulinresistenz. Grenzwerte – altersabhängige Perzentilen bzw. ein Taillen-Körpergrößen-Verhältnis – für die frühe Identifizierung eines erhöhten Risikos für Komorbiditäten existieren bisher nicht bzw. müssen in weiteren Studien validiert werden (l'Allemand-Jander, 2010).

1.3.4 Stoffwechselbesonderheiten und Auswirkungen

Verschiedene Krankheiten und Stoffwechselveränderungen (z.B. Typ-2-Diabetes, Steatosis hepatis, Hypertonie, Atherosklerose), die früher erst im Erwachsenenalter auftraten, sind heute bereits bei Kindern und Jugendlichen festzustellen (Dabelea et al. 1999; l'Allemand-Jander, 2010).

Das metabolische Syndrom, dass bei adipösen Erwachsenen als Kombination aus Insulinresistenz, Bluthochdruck, Dyslipidämie und Diabetes mellitus Typ 2 definiert ist, wurde erstmals von Reaven beschrieben (Reaven, 1988).

Dieses Phänomen wird zunehmend auch bei stark übergewichtigen Kindern beobachtet und gilt als entscheidender Risikofaktor für die Entwicklung koronarer Herzkrankheiten (Viggiano et al. 2009; Weiss et al. 2005). Zusätzlich konnte in Langzeituntersuchungen gezeigt werden, dass Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter starke Prädiktoren für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms im Erwachsenenalter sind (Srinivasan et al. 2002).

In der Literatur werden bei übergewichtigen und adipösen Kindern und Jugendlichen Prävalenzen des metabolischen Syndroms von 20-50 % beschrieben (Cali & Caprio, 2008; Lee et al. 2008; Viggiano et al. 2009).

Die Definition des metabolischen Syndroms und Bestimmung der wichtigsten Kriterien ist im Kindesalter deutlich schwieriger, da Cut-Off-Werte häufig nicht eindeutig sind. Als wichtigster und sehr gut belegter Faktor wird die Adipositas (BMI > 97.Perzentile) beschrieben (Kiess et al. 2009; Lee et al. 2008). Weitere Kriterien für das metabolische Syndrom, von denen mindestens drei nachgewiesen sein müssen, sind erhöhte Triglyceride, erniedrigtes HDL-Cholesterol, erhöhter Blutdruck und eine gestörte Glucosetoleranz (Craig et al. 2009; D'Adamo et al. 2011).

Der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung einer gestörten Glucosetoleranz ist die Existenz einer Insulinresistenz. So sind Kinder mit gestörter Glucosetoleranz im Vergleich zu Kindern mit normaler Glucosetoleranz signifikant häufiger insulinresistent (D'Adamo et al. 2011; Weiss et al. 2003; Weiss et al. 2004). Bereits bei der Hälfte adipöser Jugendlicher und einem Drittel der übergewichtigen und adipösen Kinder können Zeichen für eine Insulinresistenz nachgewiesen werden. Adipositas wird dabei als häufigste Ursache für die Entwicklung einer Insulinresistenz und eines Diabetes mellitus Typ 2 bei Kindern und

Jugendlichen beschrieben (Blüher et al. 2011; Caprio, 2002; Lee et al. 2006; Weiss et al. 2005). Die Prävalenz der gestörten Glucosetoleranz adipöser Kinder liegt bei ca. 25 % in den USA und ca. 36 % in Europa und ist damit deutlich höher als bei normalgewichtigen Kindern (Cali & Caprio, 2008; Sinha et al. 2002; Wiegand et al. 2004). Die Auftretenswahrscheinlichkeit eines Diabetes mellitus Typ 2 unterscheidet sich ebenfalls zwischen den beiden Kontinenten. In den USA ist die Prävalenz des Diabetes viel höher und wird im Gegensatz zu Europa (0,7 %) bei ca. 4 % der adipösen Kinder diagnostiziert (l'Allemand et al. 2008; Sinha et al. 2002).

Auch zahlreiche kardiovaskuläre Risikofaktoren steigen exponentiell mit dem Grad der Adipositas. So zeigen über 30 % der stark adipösen Kinder einen Blutdruckanstieg und eine Dyslipidämie (betrifft vor allem HDL-Cholesterinspiegel und Triglyceridspiegel) in Abhängigkeit von BMI und Körperfett (l'Allemand et al. 2008; Reich et al. 2003). Es gilt als gesichert, dass eine umfassende Adipositastherapie bei Kindern und Jugendlichen die Insulinresistenz und weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren deutlich reduzieren kann (Reinehr et al. 2004).

Klötting et al. konnten mit ihren Arbeiten weitere, von BMI und Gesamtfettmasse unabhängige, Ursachen für die Entwicklung einer Insulinresistenz identifizieren. So sind eine Inflammation des omentalen Fettgewebes mit einer vermehrten Makrophageninfiltration, eine vermehrte Akkumulation von viszeralem Fettgewebe und eine Zunahme der Adipozytengröße mit einer insulinresistenten Adipositas assoziiert (Klötting et al. 2010). In einer weiteren Arbeit konnte ein Einfluss von schlafbezogenen Atmungsstörungen auf den Glucose- und Fettstoffwechsel adipöser Kinder und damit ein Zusammenhang mit der Entwicklung eines metabolischen Syndroms nachgewiesen werden (Verhulst et al. 2007).

Die Forschung nach molekularen Prädiktoren für die Entstehung von Adipositas hat in den letzten Jahren stetig an Intensität zugenommen und somit konnten viele Mechanismen verstanden und Mediatoren identifiziert werden. Wesentlicher Bestandteil ist die Identifizierung des Fettgewebes als multi-funktionelles Stoffwechselorgan, das neben seiner passiven Speicherfunktion auch für endokrine Prozesse von großer Bedeutung ist (Kiess et al. 2009; Körner et al. 2007).

Ein übermäßig starker Zuwachs des Fettgewebes bzw. eine bestehende Adipositas ist mit vielen Veränderungen verbunden. In der Summe kann dieser oben beschriebene Zustand mit einer Insulinresistenz, einer Hyperglykämie, einer Hypertonie, einer Dyslipidämie und proinflammatorischen und prothrombotischen Stadien verbunden sein. Allerdings bleibt der genaue Zusammenhang zwischen der Vermehrung des Fettgewebes, Insulinresistenz und arterieller Hypertension bei Kindern bis heute weitgehend unklar (Sinaiko et al. 2002).

2 Fragestellung

In der Kinderanästhesie liegen bisher keine Arbeiten mit dem Hauptfokus auf metabolische Veränderungen nach Dexamethasongabe vor. Das Ziel dieser Arbeit ist die Evaluation der Auswirkungen der intraoperativen Dexamethasongabe zur PONV-Prophylaxe bei Kindern auf den Kohlenhydratstoffwechsel in Abhängigkeit vom Body-Mass-Index.

So soll zwischen den Vorbetrachtungen zu den Themen „Postoperative Übelkeit und Erbrechen“, „Kohlenhydratstoffwechsel“ und „Body-Mass-Index und Adipositas“ ein Zusammenhang hergestellt und folgende Fragen beantwortet werden:

1. Hat die intraoperative Gabe von Dexamethason zur PONV-Prophylaxe bei Kindern einen Einfluss auf den perioperativen Verlauf des Blutzucker- und Cortisolspiegels?
2. Kann bei möglichen metabolischen Veränderungen durch Dexamethason eine Abhängigkeit zwischen den perioperativen Blutzuckerveränderungen und dem Body-Mass-Index nachgewiesen werden?
3. Wie hoch ist die Inzidenz von PONV bei einer Kombinationsprophylaxe?
4. Ist die PONV-Inzidenz bei adipösen Kindern höher als bei normalgewichtigen Kindern?

3 Patientenauswahl und Methoden

Nach dem positiven Votum der Ethikkommission (Bearbeitungsnummer: 250-10-23082010) der Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig wurde die klinische Studie mit einem Erfassungszeitraum von 6 Monaten (Januar bis Juni 2011) durchgeführt.

Es handelt sich hierbei um eine prospektive, monozentrische Observationsstudie, die an der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie durchgeführt wurde. Die Untersuchung wurde dabei durch das Integrierte Forschungs- und Behandlungszentrum (IFB) AdipositasErkrankungen Leipzig unterstützt und gefördert.

Im Folgenden werden die Patientenauswahl, der Studienablauf sowie angewandte Materialien und Methoden beschrieben.

3.1 Patientenauswahl

Insgesamt konnten 63 Patienten in die Studie eingeschlossen werden, nachdem eine mündliche und schriftliche Einverständniserklärung der Erziehungsberechtigten vorlag (Anlage 8.2). Die Datenauswertung erfolgte bei 62 Probanden.

Bei den eingeschlossenen Patienten handelte es sich um Kinder, die im oben beschriebenen Zeitraum in den Kliniken und Polikliniken für Kinderchirurgie und für Orthopädie des Universitätsklinikums Leipzig AöR einer stationären, elektiven kinderchirurgischen oder -orthopädischen Operation unterzogen wurden.

Einschlusskriterien waren neben der Zustimmung der Erziehungsberechtigten, das Alter und die Operationszeit. Die Kinder waren zum Zeitpunkt des Eingriffs zwischen 6 und 16 Jahren alt und die Operationszeit musste mindestens 30 Minuten betragen. Das Mindestalter von 6 Jahren wurde gewählt, da Kinder erst ab diesem Alter in der Lage sind, Befindlichkeitsstörungen wie Schmerz oder Übelkeit entsprechend in Worte fassen zu können. Ein weiterer Grund für das Festlegen auf dieses Mindestalter war, dass in dieser Altersgruppe die Compliance der Kinder leichter sichergestellt werden kann. Da aus einer Observationsstudie am Universitätsklinikum Leipzig bekannt ist, dass etwa 8 % übergewichtige und 7 % adipöse Kinder und Jugendliche in der Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie versorgt werden, war davon auszugehen, dass eine ausreichende Anzahl von übergewichtigen und adipösen Patienten zum Einschluss in die prospektive Observationsstudie zur Verfügung steht. Dies war aufgrund einer positiven Korrelation zwischen BMI und Alter in Anlehnung an die Studie von Nafiu et al. von Bedeutung (Nafiu et al. 2007).

Außerdem wurden nur Patienten eingeschlossen, die den Klassen I, II oder III der American Society of Anesthesiologists (ASA) zuzuordnen sind. Die ASA-Klassifikation beschreibt dabei eine Gruppeneinteilung von Patienten in die Klassen I bis VI bezüglich des gesundheitlichen

und körperlichen Zustandes. Dies ermöglicht der Anästhesiologie eine Abschätzung des perioperativen Risikos und schließt Patienten mit schwerwiegenden Erkrankungen, die Einfluss auf den Glucosestoffwechsel haben, aus der Studie aus (American Society of Anesthesiologists, 1963).

Von der Studie ausgeschlossen wurden somit ASA IV- und V-Patienten und Kinder, die an einer anderen klinischen Studie teilnahmen, oder deren Erziehungsberechtigte die Teilnahme an der Studie ablehnten. Patienten, die sich in Langzeittherapie mit Steroiden, Opioid-Analgetika und/oder Sedativa befanden, die an einem Tumor erkrankt waren, schwanger waren, oder andere kritisch kranke Kinder (Intensivpflichtigkeit), wurden ebenfalls von der Studie ausgeschlossen. Aber auch Kinder mit Eingriffen im Augen- und HNO-Bereich (z.B. Adeno-/Tonsillektomie und Strabismuschirurgie) eigneten sich nicht für eine Teilnahme, da Studien von Hamid et al. und Jensen et al. bei diesen Operationen ein überproportional erhöhtes PONV-Risiko zeigten (Hamid et al. 1998; Jensen et al. 2000).

Auch das Krankheitsbild Diabetes mellitus zählte zu den Ausschlusskriterien, da diese Stoffwechselerkrankung keine fehlerfreie Untersuchung der Auswirkungen von Dexamethason auf den Blutzuckerspiegel zulässt.

Die Festlegung der Patientenzahl orientierte sich vor allem an der Arbeit von Hans et al. die bei 63 Erwachsenen eine signifikante Korrelation zwischen dem maximalen Blutzucker und dem BMI nach Dexamethasongabe nachwiesen (Hans et al. 2006). In Anlehnung an diese Untersuchung wurde sich für den Einschluss von mindestens 60 Patienten entschieden, um diese Abhängigkeit mit einer Regressionsanalyse bei Kindern zu untersuchen.

3.2 Studienablauf

3.2.1 Definierte Zeitintervalle

Die folgende Übersicht stellt schematisch die Messzeitpunkte der Blutzucker- und Cortisolmessungen im prä-, intra- und postoperativen Verlauf der Studie dar:

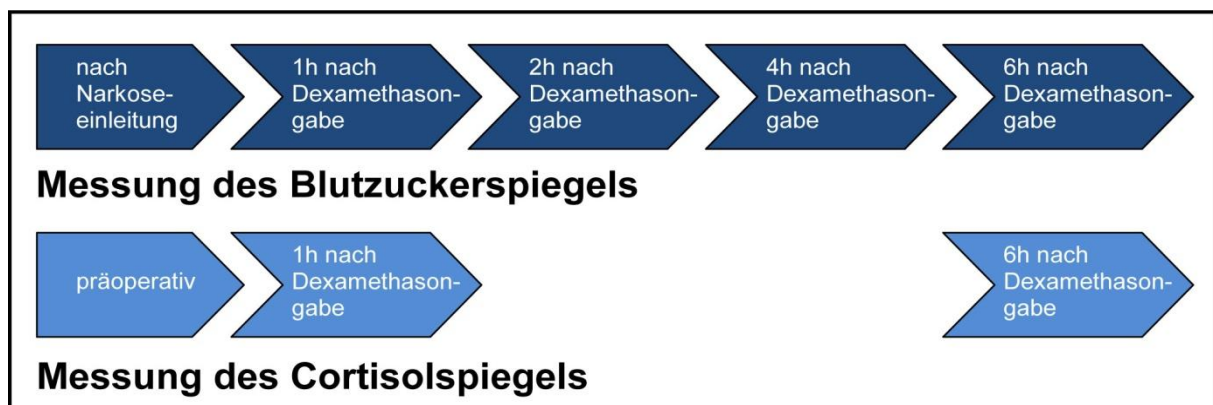


Abbildung 5: Definierte Zeitpunkte der Blutzucker- und Cortisolspiegelmessung

3.2.2 Präoperative Periode

Das Gewicht und die Größe der Kinder und Jugendlichen wurden standardmäßig bei der Aufnahme auf die kinderchirurgische und -orthopädische Station gemessen. Diese Daten wurden genutzt, um den Body-Mass-Index zu errechnen.

Die Probanden wurden mithilfe geschlechtsspezifischer Altersperzentilen den folgenden Gewichtsgruppen zugeordnet:

- Untergewicht: < 10. Perzentile
- Normalgewicht: zwischen 10. und 90. Perzentile
- Übergewicht: > 90. Perzentile
- Adipositas: > 97. Perzentile

Die Perzentilenberechnung erfolgte durch die Glättung der BMI-Perzentilen mittels der LMS-Methode von Cole et al. Dabei lässt sich die Verteilung des BMI bezogen auf das Alter durch 3 Parameter charakterisieren: L (Box-cox-power-Transformation), M (Median) und S (Variationskoeffizient) (Cole & Green, 1992). Mit diesen drei berechneten und tabellarisch aufgelisteten Parametern konnten nicht nur die Perzentilen berechnet werden, sondern auch jeweils ein Standard-deviation-Score (SDS) zugeordnet werden. Mithilfe des SDS lässt sich jeder individuelle Body-Mass-Index relativ in Bezug auf die Standardabweichung dieser Kenngröße in der Bevölkerung ausdrücken. Dieser Wert erlaubt also nicht nur eine genauere Einordnung in die Referenzgruppe, sondern ermöglicht auch eine Überführung der alters- und geschlechtsspezifischen BMI-Werte in eine Normalverteilung.

Aus diesem für Geschlecht und Alter individuellen (L(t), M(t), S(t)) SDS_{LMS} kann unter anderem ein Therapieerfolg nach einem definierten Zeitraum abgelesen werden, auch wenn die BMI-Perzentilen gleich geblieben sind. Er wird mit folgender Formel berechnet:

$$SDS_{LMS} = \frac{[BMI/M(t)]^{L(t)} - 1}{L(t)S(t)}$$

In Zusammenarbeit mit dem CrescNet-Wachstumsnetzwerk konnten die individuellen SDS-Werte (Z_a) der Patienten auf der Grundlage der Metaanalyse von Kromeyer-Hauschild (Anlage 8.1, Tabelle 15 und 16) berechnet werden. Mit der Berechnung des Z-Scores lassen sich die Patienten mithilfe der Referenztabelle „Standard-Normalverteilung“ (Anlage 8.1, Tabelle 17) sicher den Perzentilen und somit den Gruppen „Adipositas“, „Übergewicht“, „Normalgewicht“ und „Untergewicht“ zuordnen, um die Daten BMI-spezifisch auswerten zu können.

Die Patienten, die aufgrund der festgelegten Kriterien in die Studie eingeschlossen werden konnten, wurden gemäß den gesetzlichen Vorgaben spätestens am Tag vor der elektiven Operation neben der allgemeinen Operations- und Anästhesieaufklärung zusätzlich mündlich und schriftlich über den Studienablauf aufgeklärt. Außerdem wurden das Vorhandensein einer Reisekrankheit und eine positive PONV-Anamnese erfragt.

Die präoperative Nüchternzeit wurde nach den Empfehlungen der DGAI (2004) angesetzt. Kinder durften bis zu 6 Stunden vor der Operation feste Nahrung und bis 2 Stunden vorher klare Flüssigkeiten zu sich nehmen. Um den Kindern den schmerzinduzierten Stress der Venenpunktion zu nehmen, wurde etwa 60 Minuten vor Anästhesiebeginn auf mindestens 2 Venen ein EMLA[®]-Pflaster geklebt. Die in der Creme enthaltenen Wirkstoffe Lidocain und Prilocain werden zur Lokalanästhesie direkt auf die Haut aufgetragen. Die weitere Prämedikation zur Anxiolyse wurde laut Klinikstandard mit 0,4 mg/kg KG (max. 10 mg) Midazolamsaft per os 30 bis 60 Minuten vor Narkose durchgeführt.

3.2.3 Intraoperative Periode

Am Operationstag wurden die Kinder für die Operation im Zentrum für Frauen- und Kindermedizin (ZFK) prämediziert in den Aufwachraum bestellt. Dort wurde in ruhiger und stressfreier Umgebung die Speichelprobe für die erste Cortisolmessung gewonnen (T_{c0}). Dazu mussten die Patienten 60 Sekunden auf einem rollenförmigen Speichelkollektor kauen, um genügend Speichel für die Hormonbestimmung zu sammeln. Diese Kunstfaserrolle ist Teil der Salivette[®] der Firma Sarstedt – ein System, dass neben der Gewinnung ausreichender Speichelmengen auch exakte Analyseergebnisse liefert.



Abbildung 6: 11-jähriger Proband bei der präoperativen Speichelgewinnung mithilfe der Salivette[®] (Fotoerlaubnis der Erziehungsberechtigten liegt vor)

Anschließend wurden die Patienten auf den OP-Tisch umgelagert und in den Vorraum des Operationssaals gebracht. Nachdem an der mit EMLA[®]-Creme vorbehandelten Stelle ein venöser Zugang gelegt wurde, konnte nach ausreichender Präoxygenierung mit 100 % Sauerstoff die standardisierte Narkoseeinleitung begonnen werden.

Zunächst wurde zur Einleitung ein Bolus Fentanylcitrat (Fentanyl-ratiopharm[®], ratiopharm GmbH, Ulm, Deutschland) mit einer Dosis von 2-5 µg/kg KG gespritzt. Die Narkose wurde als total intravenöse Anästhesie (TIVA) durchgeführt, bei der auf volatile Anästhetika verzichtet wurde. Zur vollständigen Sedierung wurde Propofol 1 % (MCT Fresenius, Bad Homburg, Deutschland) mit einer Richtdosierung von 3-5 mg/kg KG bolusweise bis zur gewünschten Hypnosetiefe verabreicht. Die Dosierung der sich anschließenden kontinuierlichen Gabe des Hypnotikums zur Aufrechterhaltung der Sedierung lag im Ermessen des Anästhesisten, orientierte sich aber an der in der Literatur beschriebenen Vorgabe von 10 mg/(kg*h). Zur Muskelrelaxation wurde Cisatracurium (Nimbex[®], GlaxoSmithKline, München, Deutschland) 0,1 mg/kg KG verwendet. Nach einer Anschlagzeit von 3-5 Minuten konnten die Patienten intubiert werden. Nachdem die Atemwege vollständig gesichert waren und die Patienten maschinell beatmet wurden, konnte die erste Blutzuckermessung zum Zeitpunkt „nach Narkoseeinleitung“ (T_{B0}) durchgeführt werden.

Das Kapillarblut der gleichen punktierten Stelle wurde anschließend zur HbA_{1c}-Bestimmung verwendet. Es wurde eine End-to-End Kapillare mit dem Volumen von 10 µl vollständig gefüllt und in ein vordosiertes Mikro-Probengefäß (Sarstedt[®], Nümbrecht, Deutschland) mit 1000 µl Hämolyisierlösung (Roche) gegeben. Zur Bestimmung des HbA_{1c}-Wertes wurde das Probengefäß an das Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik (ILM) am Universitätsklinikum Leipzig AöR geschickt.

Unmittelbar nach der Einleitung erhielten die Patienten intravenös Dexamethason (Dexa inject JENAPHARM[®], mibe GmbH Arzneimittel, Brehna, Deutschland) zur PONV-Prophylaxe mit der Dosierung 0,15 mg/kg KG (maximal 8 mg).

Während der allgemeinen Operationsvorbereitungen im OP-Saal wurde für die Messung des Bispektralen Index (BIS) eine Elektrode „pediatric“ (bei Kindern von 6 bis 10 Jahren) bzw. „quatro“ (11 bis 16 Jahre) frontal auf der Stirn der Patienten fixiert und an das BIS VISTA Monitoring System (Fa. Covidien, USA) angeschlossen. Der intraoperative Zielwert des BIS-Monitorings von 35-40 wurde dem Anästhesisten vorgegeben und gewährleistete eine standardisierte, einheitliche Narkosetiefe aller Studienprobanden.

Die 2. Messung des Blutzucker- und Cortisolspiegels zum Zeitpunkt „1 h nach Dexamethasongabe“ (T_{B1} und T_{C1}) erfolgte während der Operation. Dazu wurde aus dem Ohrläppchen mithilfe einer sterilen Einmalstechhilfe (Safe-T-Pro Uno, ACCU-CHEK[®]) ein Tropfen Kapillarblut für die patientennahe Sofortdiagnostik des Blutzuckers gewonnen. Zur

Speichelgewinnung wurde eine halbe Kunstfaserolle aus der Salivette® für 15 Minuten in die Wangentasche der Patienten gelegt, um durch Kapillarwirkung den intraoperativen Speichel zu gewinnen. Zur Anregung der Speichelproduktion und damit zur Erhöhung der für die Diagnostik zur Verfügung stehenden Speichelmenge wurde die Ohrspeicheldrüse (Glandula parotidea) massiert.

Für die intraoperative Schmerztherapie wurde das Opioid Fentanyl genutzt, wobei der Anästhesist die Dosierung dem klinischen Bedarf anpassen konnte. Bei Bedarf eines weiteren peripheren Analgetikums wurde Metamizol (Novaminsulfon-ratiopharm®, ratiopharm GmbH, Ulm, Deutschland) mit einer Richtdosis von 20 mg/kg KG i.v. verwendet.

Eine weitere Prophylaxe gegen das postoperative Auftreten von Übelkeit und Erbrechen wurde mit dem Antiemetikum Ondansetron (Zofran®, GlaxoSmithKline, München, Deutschland) durchgeführt. Dazu wurde 30 Minuten vor OP-Ende ein Bolus von 0,1 mg/kg KG (max. 4 mg) intravenös appliziert.

Der intraoperative Flüssigkeitsverlust wurde durch kontinuierliche, gewichtsadaptierte Gabe von Ringer-Acetat-Infusionslösung kompensiert.

Der gesamte Anästhesieverlauf, alle verabreichten Medikamente und die Vitalparameter wurden mit dem elektronischen Narkoseprotokoll „Computer Organized Patient Report Assistant“ (COPRA®) dokumentiert.

3.2.4 Postoperative Periode

Zum Ende des chirurgischen bzw. orthopädischen Eingriffs wurde die kontinuierliche Propofolgabe beendet und die Beatmung erfolgte mit 100 % Sauerstoff. Sobald eine ausreichende Spontanatmung sichergestellt war, konnten die Patienten oropharyngeal abgesaugt und extubiert werden. Anschließend erfolgte die Verlegung in den Aufwachraum. Dort konnte mithilfe der kontinuierlichen Messung der Vitalparameter (Blutdruck, Puls und Sauerstoffsättigung) eine bestmögliche postoperative Betreuung und Überwachung sichergestellt werden.

Zur analgetischen Behandlung postoperativer Schmerzen wurde das Opioid Piritramid (Dipidolor®, Janssen-Cilag GmbH, Neuss, Deutschland) mit einer Einzeldosis von 0,1 mg/kg KG verwendet. Die Anzahl der Einzeldosen wurde dem Fachpersonal im Aufwachraum in Absprache mit dem Anästhesisten überlassen. Weiterhin wurde auch das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen (early-PONV) sorgfältig dokumentiert.

Weitere Blutzuckermessungen wurden zu den Messzeitpunkten „2 Stunden, 4 Stunden und 6 Stunden nach Dexamethasongabe“ (T_{B2} , T_{B4} und T_{B6}) entweder noch im Aufwachraum oder auf der kinderchirurgischen und –orthopädischen Station durchgeführt. Zum Zeitpunkt T_{C6} mussten die Patienten zusätzlich ein letztes Mal auf der Kunstfaserolle kauen, um Speichel für die Cortisolmessung zu gewinnen.

Nach einem 2-stündigen Aufenthalt der Kinder im Aufwachraum wurden sie auf die kinderchirurgische Station verlegt. Bis zur letzten Blutzuckermessung wurde den Patienten keine Glucose zugeführt.

24 Stunden nach der Operation wurden die Patienten in ihrem Zimmer auf der Station nach dem Wohlbefinden und möglicher Übelkeit bzw. Erbrechen (late-PONV) befragt. Weiterhin erfolgte die Erhebung der visuellen Analogskala (VAS) und des Schmerzmittelbedarfs in den ersten 24 Stunden postoperativ.

Zur Messung der VAS diente eine numerische Skala, bei der „0 = keine Schmerzen“ und „10 = stärkste Schmerzen“ bedeutete. Diese Einschätzung durch die Probanden war möglich, da Kinder ab dem 8. Lebensjahr ihre Schmerzen bereits selbständig beurteilen können und eine gute Vorstellung von Zahlendimensionen haben (Berde & Sethna, 2002). Auch die Studienpatienten zwischen 6 und 8 Jahren zeigten, dass sie problemlos ihren Schmerzen eine Zahl zwischen 0 und 10 zuordnen konnten.

3.3 Datenerfassung und Dokumentation

Alle studienrelevanten Daten wurden am Operationstag und am ersten Tag nach dem Eingriff auf einem Studienprotokoll (Anlage 8.3) erfasst.

Präoperativ erfolgte die Erhebung folgender quantitativer Merkmale der Studienpatienten:

- Alter
- Geschlecht
- Körpergröße
- Gewicht
- Body-Mass-Index

Auf der Grundlage der unter 3.2.2 beschriebenen BMI-Berechnung wurden die Kinder den Gruppen „Untergewicht“, „Normalgewicht“, „Übergewicht“ und „Adipositas“ zugeordnet.

Weiterhin wurden vor dem Eingriff die Art der Operation und die ASA-Klassifikation notiert, die vom Anästhesisten auf dem Prämedikationsprotokoll vermerkt war.

Intraoperativ wurden folgende Daten auf dem Studienprotokoll vermerkt:

- Beatmungsform (orotracheale Intubation oder Larynxmaske)
- OP-Dauer (vom Schnitt bis zur Naht bzw. bis zur Fertigstellung des Gipses bei orthopädischen Eingriffen)
- Anästhesiedauer (vom Beginn der Präoxygenierung mittels Maske bis zur Extubation bei Spontanatmung)
- Medikamentendosis (Dexamethason, Fentanyl gesamt, Nimbex, Propofol bei der Einleitung)

- verbrauchtes Propofolvolumen und Dauer der kontinuierlichen Gabe zur Narkoseaufrechterhaltung
- Zeit der Dexamethasongabe
- gemessene Blutzuckerspiegel zu den Messzeitpunkten „nach der Einleitung“ (T_{B0}) und „1 Stunde, 2 Stunden, 4 Stunden und 6 Stunden nach Dexamethasongabe“ (T_{B1} , T_{B2} , T_{B4} und T_{B6})
- gemessene Cortisolspiegel zu den Messzeitpunkten T_{C0} , T_{C1} und T_{C6} wurden nachträglich hinzugefügt

24 Stunden nach der Operation wurde das Studienprotokoll mit folgenden Daten vervollständigt:

- Anzahl der PONV-Risikofaktoren (OP-Dauer > 30 Minuten, PONV-Anamnese und Reisekrankheit, Alter ≥ 3 Jahre und postoperative Opioide)
- Auftreten von Übelkeit und Erbrechen (im Aufwachraum und bis zu 24 Stunden postoperativ)
- Visuelle Analogskala
- Schmerzmittelbedarf in den ersten 24 Stunden postoperativ

Zu den Drop-outs zählten Patienten, die innerhalb von 6 Stunden nach Dexamethasongabe glucosehaltige Flüssigkeiten (gesüßten Tee) zu sich nahmen oder fälschlicherweise als intravenöse glucosehaltige Infusion erhielten.

3.4 Blutzuckermessung

Jede durchgeführte Blutzuckermessung erfolgte mit dem gleichen Gerät ACCU-CHEK® Inform von der Firma Roche, Mannheim.

Die Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen sieht eine mindestens einmal wöchentlich durchzuführende Kontrollprobeneinzelmessung vor. Im Rahmen der Studie wurde das Blutglucose-Messgerät exakt alle 7 Tage auf seine Qualität mit zwei Probelösungen überprüft und das entsprechende Datum der internen Qualitätskontrolle dokumentiert. Weiterhin wird der Hersteller Roche Diagnostics GmbH durch die Richtlinie der Bundesärztekammer verpflichtet eine relative Abweichung des Einzelwertes bzw. des relativen quadratischen Mittelwerts des Analyts Glucose von 11 % zu garantieren (Bundesärztekammer, 2008). Damit kann diese relative Abweichung den ermittelten Messwerten in der Studie zugrunde gelegt werden. Das Messgerät liefert Blutzuckerwerte, die sich auf das Plasma beziehen, obwohl Vollblut auf den Teststreifen gegeben wird. Dies entspricht der Empfehlung der International Federation of

Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC). Der Umrechnung der Glucosekonzentration vom Vollblut zum Plasma liegt der Faktor 1,1 zugrunde (D'Orazio et al. 2006).

Die Messung wurde stets in standardisierter Weise durchgeführt. Nach ausreichender Hautdesinfektion konnte aus dem Ohrläppchen bzw. der Fingerbeere mithilfe einer sterilen Einmalstechhilfe (Safe-T-Pro Uno, ACCU-CHEK®) ein Tropfen Kapillarblut für die Blutzuckermessung gewonnen werden. Zum Messzeitpunkt „nach Narkoseeinleitung“ (T_{B0}) wurde die Fingerbeere punktiert, während bei den übrigen 4 Messungen das Ohrläppchen bevorzugt wurde. Insgesamt erfolgten 5 Blutzuckermessungen pro Patient, die zu den Zeitpunkten „nach Narkoseeinleitung, 1 Stunde, 2 Stunden, 4 Stunden und 6 Stunden nach Dexamethasongabe“ (T_{B0} , T_{B1} , T_{B2} , T_{B4} und T_{B6}) standardisiert durch den Autor der Arbeit durchgeführt wurden.

Innerhalb der ersten 6 Stunden nach Dexamethasongabe mussten die Studienpatienten auf glucosehaltige Nahrungsmittel und Flüssigkeiten verzichten, sodass eine exogene Aufnahme von Kohlenhydraten als störender Einfluss auf den Blutzuckerspiegel verhindert wurde.

3.5 Cortisolmessung

Die Bestimmung des Hormons Cortisol kann im Urin, im Speichel und im Serum erfolgen. Für die Studie musste ein Testverfahren gesucht werden, das aufgrund einer regelmäßigen, longitudinalen Verlaufsmessung eine minimalinvasive Möglichkeit der Probengewinnung bietet, aber auch zuverlässige Messwerte liefert.

Aufgrund einer hohen Messwertqualität und aus praktischen Gesichtspunkten wurde gemeinsam mit den Mitarbeitern des Instituts für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik (ILM) am Universitätsklinikum Leipzig AöR das Medium „Speichel“ für die Cortisolbestimmung festgelegt. Das Hormon liegt im Speichel in einer ungebundenen und damit biologisch aktiven Form vor.

Vor Studienbeginn musste das richtige Sammelsystem gefunden werden, das zum einen eine hygienische Gewinnung des Speichels sowohl im wachen als auch im intraoperativen Zustand sicherstellte, aber auch eine ausreichende Compliance vor allem der jüngeren Studienpatienten gewährleistete.

Diesen Anforderungen entsprach die Salivette® der Firma Sarstedt besonders gut. Die Speichelsammlung erfolgt bei diesem System durch Kauen auf einer Watterolle und bietet den Vorteil einer schmerzfreien Speichelgewinnung bei wiederholter Probenentnahme. Allerdings musste nach zahlreichen Voruntersuchungen festgestellt werden, dass die Watterolle während der intraoperativen Messung nicht zuverlässig die für die Diagnostik wichtige Mindestmenge von 50 µl Speichel absorbierte. Als Ursache für die zu geringe

Ausbeute wurde angenommen, dass die intraoperative Speichelmenge im Mund der Patienten zu gering war.

Um eine ausreichende Speichelmenge während der Allgemeinnarkose zum Zeitpunkt „1 Stunde nach Dexamethasongabe“ (T_{C1}) zu gewährleisten, mussten weitere Möglichkeiten für die Speichelsammlung in Betracht gezogen werden. Somit wurden in zahlreichen Voruntersuchungen weitere Verfahren getestet.

Dazu wurde der intraoperative Speichel mit einem Tracheal-Saugset gewonnen und der Speichel des wachen Kindes wurde an den weiteren Messzeitpunkten in ein Reagenzglas gespuckt. Die Zentrifugation der Proben ergab in den meisten Fällen ein sehr zähflüssiges Substrat, welches zur biochemischen Bestimmung der Cortisolkonzentration nicht pipettiert werden konnte. Auch das Einfrieren und Auftauen der Speichelproben vor der Verarbeitung konnte an der Viskosität nichts ändern, obwohl dieses Verfahren eine häufig angewendete und evaluierte Methode ist (Gozansky et al. 2005).

Um die Absorptionsqualitäten der Salivette® zu überprüfen, wurden sterile, zu einer Rolle geformte ES-Kompressen (Fa. Hartmann, Heidenheim) in den Mund der Patienten gelegt. Auch dieser Verbandstoff mit einer sehr guten Wasseraufnahmekapazität von 6 bis 8 g Wasser pro Gramm Mull konnte nicht konstant die ausreichende Speichelmenge aufnehmen. Mit Pro-ophta® Lanzett-Stieltupfern (Fa. Lohmann & Rauscher, Neuwied) wurde ein weiteres hochsaugfähiges Material zur intraoperativen Flüssigkeitsaufnahme erfolgreich getestet. Zur Bestimmung der Vergleichbarkeit der Cortisolmesswerte zwischen diesem Absorptionsmaterial und der bereits evaluierten Salivette® wurden 10 Messwertpaare miteinander verglichen. Das Ergebnis dieser Voruntersuchung lieferte stark voneinander abweichende Cortisolkonzentrationen, sodass auch dieses Filtersystem aus der Ophthalmologie nicht verwendbar war.

Als beste Möglichkeit der erfolgreichen prä-, intra- und postoperativen Speichelsammlung erwies sich die Cortisol-Salivette® (Fa. Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland) als zuverlässiges Sammelssystem. Dieses System wurde speziell für die Bestimmung von Cortisol aus dem Speichel entwickelt. Die biokompatible Kunstfaserrolle zeichnet sich durch eine sehr gute Saugfähigkeit aus und kann somit auch bei kleinen Speichelmengen exakte Analyseergebnisse liefern.

Nach einem ausführlichen Vergleich aller Sammelssysteme wurde dieses System für die Studie ausgewählt, um die Cortisolspiegel zu den 3 Messzeitpunkten zu bestimmen. Die Kunstfaserrollen wurden halbiert, um auch den jüngeren Kindern ein problemloses Kauen zu ermöglichen.

Nach einem ein-minütigen Kauen auf dem Speichelkollektor, wurde die vollgesaugte halbierte Rolle in das Einhänge-Gefäß gelegt und zur Analyse an das Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik (ILM) geschickt.

Dort erfolgte durch die Mitarbeiter eine 10-minütige Zentrifugation der Salivetten® bei 3500 U/min. Der nun zur Verfügung stehende wasserklare Speichel (Überstand) wurde bei -25°C eingefroren, bis eine ausreichende Menge an Patientenproben zur Bestimmung der Cortisolspiegel gesammelt waren.

Die exakten Werte des freien Cortisols in humanem Speichel wurden durch einen kompetitiven Lumineszenzimmunoassay mithilfe eines kommerziell verfügbaren Kits (IBL International GmbH, Hamburg, Deutschland) bestimmt. In eine Mikrotiterplatte mit 96 Wells wurden neben den Standards und Kontrollen (jeweils in Doppelbestimmung) die Überstände mit einem Speichelprobenvolumen von je 50 µl (Einzelbestimmung) pipettiert und die Cortisolkonzentration mit dem Messgerät Varioskan Flash (Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA) gemessen.

Die funktionelle Sensitivität des Tests beträgt 0,47 nmol/l und die Nachweisgrenze für den direkten Assay liegt bei 0,083 nmol/l. Die Obergrenze des Messbereichs des Cortisol-Lumineszenzimmunoassay wird vom Hersteller des Kits mit 110,4 nmol/l angegeben.

3.6 HbA_{1c}-Bestimmung

Die Messung des HbA_{1c}-Wertes erfolgte unmittelbar nach der Blutzuckermessung zum Zeitpunkt T_{B0}. Dabei wurde das Kapillarblut der punktierten Fingerbeere genutzt, um eine 10 µl Kapillare zu füllen. Anschließend wurde sie in das mit der Roche-Hämolyisierlösung vordosierte Mikroprobengefäß (Fa. Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland) gelegt. Durch mehrfaches Schütteln vermischte sich das Blut mit der Hämolyisierlösung und konnte so an das ILM gesendet werden.

Die Bestimmung des glykosylierten Hämoglobins der Studienpatienten beruht auf dem turbidimetrischen immunologischen Inhibitionsassay (TINIA). Dabei werden ein Antikörperreagenz und anschließend ein Polyhaptan-Reagenz der Probe zugegeben. Im ersten Reaktionsschritt bildet das HbA_{1c} mit dem Anti-HbA_{1c}-Antikörper einen löslichen Antigen-Antikörper-Komplex. Die überschüssigen Anti-HbA_{1c}-Antikörper bilden mit den Polyhaptanen einen unlöslichen Antikörper-Polyhaptan-Komplex, der mit dem Gerät Cobas 6000 (Firma Roche, Mannheim) turbidimetrisch gemessen wird.

3.7 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte in Zusammenarbeit mit den Mitarbeitern der Core Unit S1 des Integrierten Forschungs- und Behandlungszentrum (IFB) AdipositasErkrankungen Leipzig aus dem Zentrum für Klinische Studien Leipzig (ZKS Leipzig) und dem Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie (IMISE) der Universität Leipzig.

Für die statistische Analyse wurde das Statistikprogramm „SPSS, Version 18.0“ (SPSS Inc., Chicago, USA) verwendet.

Für die Patientendaten (demografische Daten), Narkosedaten (Medikamentendosierungen), für die Operations- und Anästhesiedauer und die VAS wurden der Median und die Quartile (25, 75) berechnet. Zusätzlich wurde der Mittelwert angegeben.

Der Nachweis einer Normalverteilung der Daten als Voraussetzung für weitere statistische Tests erfolgte mittels des Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstests.

Der Vergleich der normalverteilten Mittelwerte der Blutzuckerspiegel zu den jeweiligen Messzeitpunkten erfolgte mittels t-Test. Für die Darstellung der Abhängigkeit der perioperativen Änderung der Blutzuckerwerte untereinander wurde der t-Test für zwei abhängige Stichproben verwendet. Die Unterschiede zwischen den Gewichtsgruppen „Normalgewicht“ und „Übergewicht/Adipositas“ wurden mittels t-Test für zwei unabhängige Stichproben ermittelt.

Die Kovarianzanalyse (ANCOVA) wurde zum Nachweis der Einflussfaktoren auf den Ausgangswert des Blutzuckerspiegels und den maximal erreichten Blutzuckerspiegel verwendet. Mithilfe dieser vollen Analyse sollte der Einfluss von mehreren unabhängigen Variablen auf eine abhängige Variable untersucht werden. Im Fall eines statistisch signifikanten Zusammenhangs wurde eine Korrelationsanalyse angeschlossen, die mithilfe des Korrelationskoeffizienten nach Pearson (r) die Abhängigkeit des jeweiligen Einflussfaktors nachweisen sollte.

Der Vergleich der perioperativ gemessenen Mittelwerte der Cortisolspiegel in Bezug auf die Änderung nach Dexamethasongabe erfolgte aufgrund der geringen Fallzahl und der nicht vorliegenden Normalverteilung mit dem Wilcoxon-Test. Mögliche Unterschiede der Cortisolspiegel zu den 3 Messzeitpunkten zwischen den Gewichtsgruppen „Normalgewicht“ und „Übergewicht/Adipositas“ wurden mit dem U-Test nach Mann-Whitney überprüft. Der Vergleich der Cortisolspiegel nach der Dexamethasongabe am Vormittag bzw. am Nachmittag wurde ebenfalls mit dem U-Test nach Mann-Whitney durchgeführt. Für die statistische Prüfung der möglichen Einflussfaktoren auf die perioperative Änderung des Cortisolspiegels konnte keine Normalverteilung der Cortisolwerte zugrunde gelegt werden. Die Abhängigkeit von der Dexamethasondosis, dem Alter, der Operations- und

Anästhesiedauer und der Zeit der Dexamethasongabe wurde mit Spearman Rangkorrelationskoeffizienten (r_s) überprüft.

Für die Bestimmung des Zusammenhangs zwischen dem Blutzucker- und dem Cortisolspiegel zu den perioperativen Messzeitpunkten wurde ebenfalls der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman verwendet.

Die Überprüfung des Zusammenhangs von BMI und Geschlecht wurde mithilfe des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson durchgeführt.

Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

4 Ergebnisse

4.1 Patienten

4.1.1 Demografische Daten

Im Erfassungszeitraum von 6 Monaten (Januar bis Juni 2011) konnten insgesamt 63 Patienten in die klinische Studie eingeschlossen werden. Bei einem Patienten wurden extreme Blutzuckerwerte gemessen, sodass im Nachhinein eine Protokollverletzung nicht sicher ausgeschlossen werden konnte und er somit nicht in die Auswertung einbezogen wurde. Nach diesem Ausschluss wurden die Daten für 62 Probanden ausgewertet, die die Einschlusskriterien erfüllten. In Tabelle 2 sind die demografischen Daten der Patienten dargestellt:

Tabelle 2: Demografische Daten: Geschlecht, Alter, Größe und Gewicht (Median, 25 %- und 75 %-Quartil und Mittelwert)

Geschlecht (%)	
Weiblich	30 (48,4 %)
Männlich	32 (51,6 %)
Alter in Jahren (Median [Q ₁ und Q ₃], <i>Mittelwert</i>)	
12,00 [9,75; 14,00], 11,47	
Größe in m (Median [Q ₁ und Q ₃], <i>Mittelwert</i>)	
1,58 [1,41; 1,70], 1,55	
Gewicht in kg (Median [Q ₁ und Q ₃], <i>Mittelwert</i>)	
51,60 [38,20; 62,33], 51,34	

Eine Auswertung des BMI (Median [Q₁ und Q₃], *Mittelwert*) erscheint vorerst nicht sinnvoll, da bei Kindern und Jugendlichen dieser Wert starken altersphysiologischen Schwankungen unterliegt.

4.1.2 BMI-abhängige Einteilung

Die Zuordnung zu den Gewichtsgruppen und damit die Quantifizierung von Übergewicht und Adipositas erfolgten mithilfe des Body-Mass-Index (BMI) und wurden in Kapitel 3.3.2 ausführlich beschrieben.

Abbildung 7 zeigt einen hohen Anteil übergewichtiger und adipöser Kinder (jeweils 14,5 %) gegenüber dem gesamten Untersuchungskollektiv.

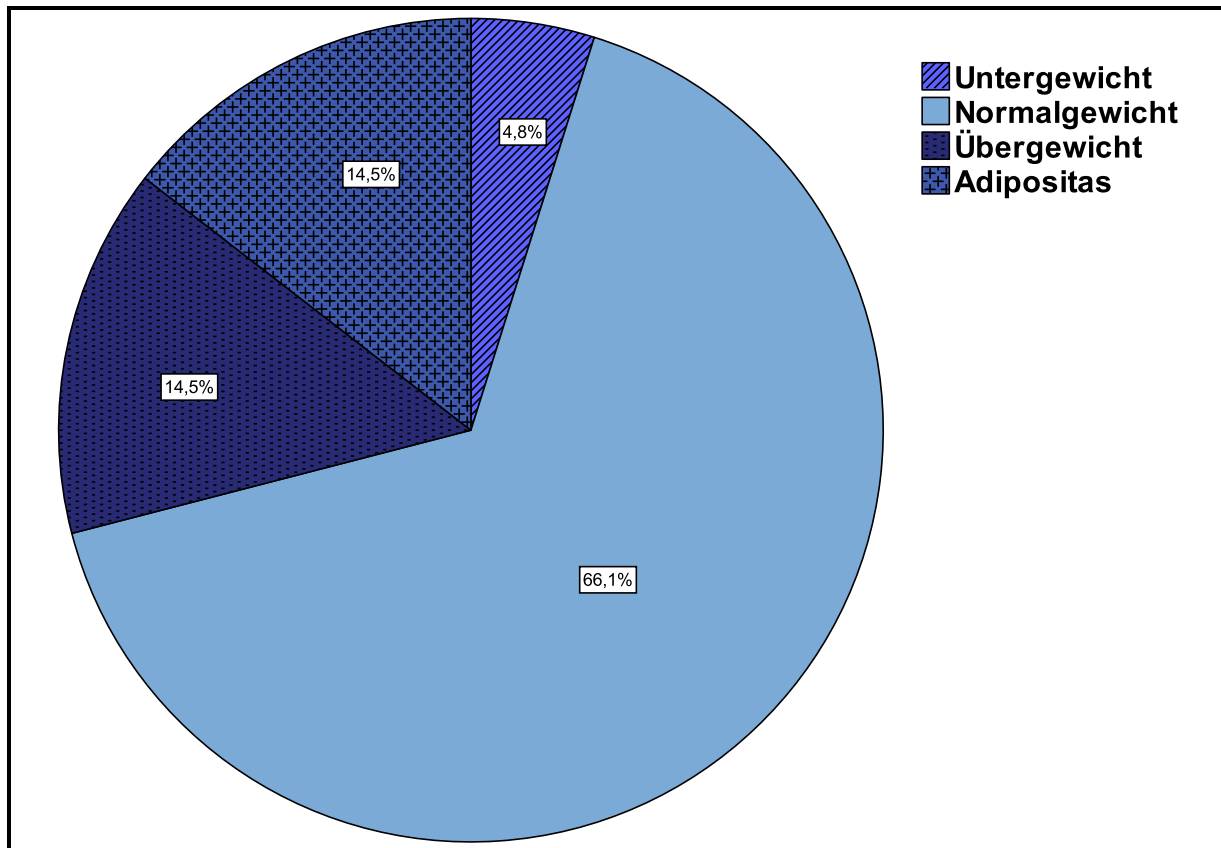


Abbildung 7: Prozentualer Anteil der einzelnen Gewichtskategorien am gesamten Untersuchungskollektiv

Mit einem Chi-Quadrat-Test wurde bestätigt, dass die gemessene Prävalenz von Übergewicht und Adipositas in der Studienpopulation nicht der Gesamtbevölkerung (aus CrescNet-Datenbank, Blüher et al. 2011) entspricht, sondern signifikant höher ist ($p = 0,04$). Mit dem Chi-Quadrat-Test konnte belegt werden, dass die Studienpopulation der aktuellen Arbeit zufällig aus der Gesamtbevölkerung ausgewählt wurde ($\chi^2 = 4,22 > \chi^2_{0,05;1FG} = 3,84$).

Neben der Zuordnung zu Gewichtskategorien auf der Grundlage der Perzentilenberechnung wurde für jedes Kind der SDS-Wert berechnet. Mit diesem Wert können Aussagen darüber getroffen werden, um welches Vielfache einer Standardabweichung der individuelle BMI (alters- und geschlechtsabhängig) vom BMI-Median abweicht. Der SDS-Median mit den entsprechenden 25 %- und 75 %-Quartilen liegt bei 0,43 [-0,29; 1,48] und ist zwischen der 50. Perzentile ($z_\alpha = 0$) und der 75. Perzentile ($z_\alpha = 0,674$) einzuordnen. Der errechnete Mittelwert beträgt 0,52. Mittels des Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstestes konnten mit einem p-Wert von 0,95 eine Normalverteilung der Daten innerhalb der Studienpopulation gezeigt werden.

Die Verteilung des BMI-SDS innerhalb des Patientenkollektivs ist in Abbildung 8 grafisch dargestellt:

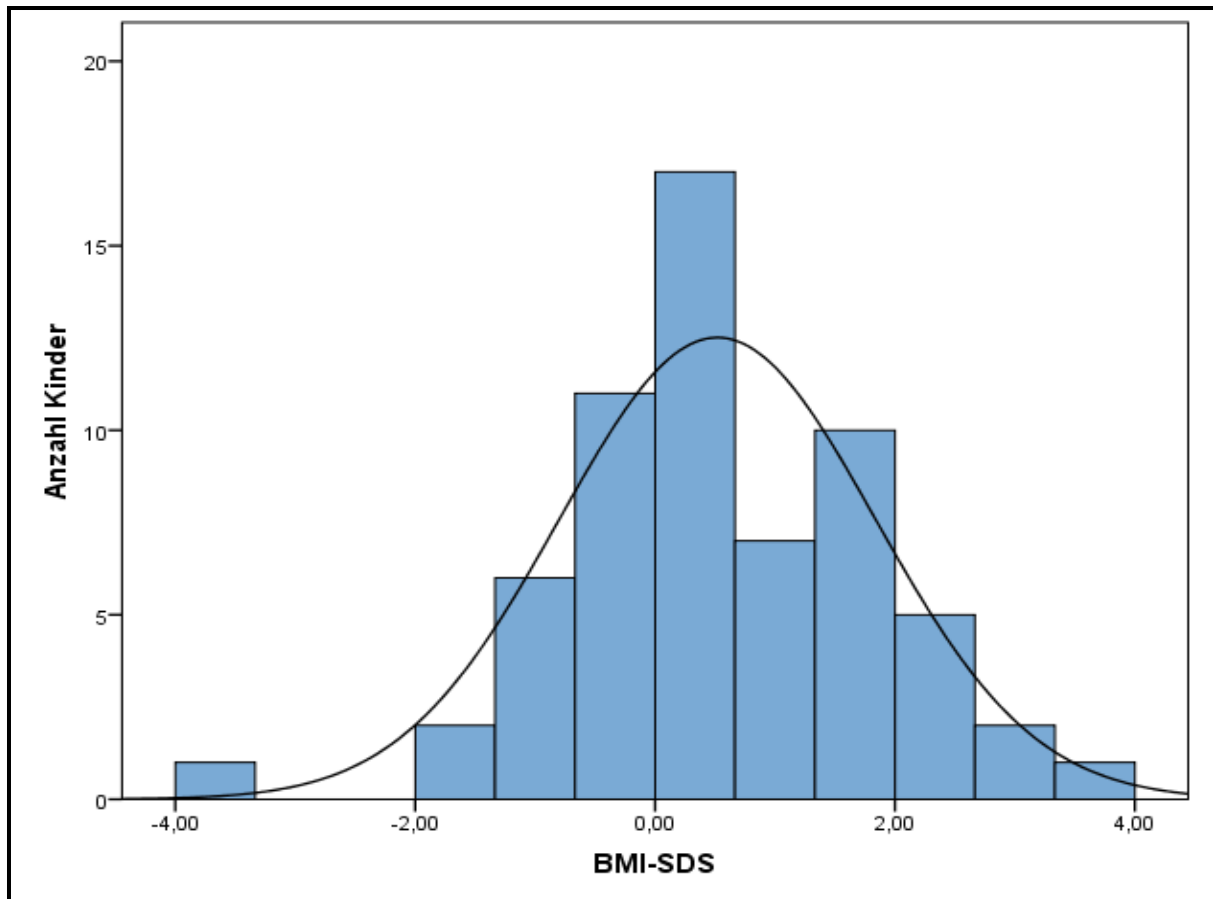


Abbildung 8: Verteilung des BMI-SDS innerhalb des Patientenkollektivs

Der Anteil der Kinder mit einem BMI größer der 90. Perzentile (Übergewicht und Adipositas) ist bei den Mädchen deutlich höher. Mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson ($p = 0,2$) konnte allerdings bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0,05$ kein signifikanter Zusammenhang zwischen Geschlecht und einem BMI größer der 90. Perzentile festgestellt werden.

Tabelle 3: Geschlechtsspezifischer Vergleich der einzelnen Gewichtsgruppen

Gewichtsgruppe		Geschlecht		
		männlich	weiblich	Gesamt
Untergewicht	n (%)	2 (6,2)	1 (3,3)	3 (4,8)
Normalgewicht	n (%)	23 (71,9)	18 (60,0)	41 (66,1)
Übergewicht	n (%)	3 (9,4)	6 (20,0)	9 (14,5)
Adipositas	n (%)	4 (12,5)	5 (16,7)	9 (14,5)
Gesamt	n (%)	32 (100,0)	30 (100,0)	62 (100,0)

4.1.3 PONV-Anamnese, Risikofaktoren und Auftreten

Während des Aufklärungsgespräches am Tag vor der elektiven Operation wurden zusätzlich eine mögliche PONV-Anamnese und das Vorhandensein einer Reisekrankheit erfragt. Gemeinsam mit der Dokumentation der OP-Dauer, des Alters und der Notwendigkeit postoperativer Opiode konnten somit die PONV-Risikofaktoren ermittelt werden.

Aufgrund der Einschlusskriterien hatte jedes Kind definitiv mindestens 3 Risikofaktoren (OP-Dauer > 30 Minuten, Alter \geq 3 Jahre und Bedarf an postoperativen Opioiden).

5 von 62 Kindern (8,1 %) konnten über PONV in mindestens einer vorangegangenen Operation berichten, sodass sie mit 4 Risikofaktoren das maximale Risiko für das Auftreten von PONV aufwiesen. Die verbleibenden 57 Kinder (91,9 %) hatten weder eine PONV-Anamnese noch eine bekannte Reisekrankheit und somit 3 Risikofaktoren.

Die postoperative Beobachtung von PONV nach durchgeführter Doppelprophylaxe ergab folgendes Ergebnis:

2 Kinder (3,2 %) klagten über Übelkeit in den ersten 2 Stunden postoperativ im Aufwachraum (early-PONV), allerdings nicht über Erbrechen. Die beiden Patienten wurden an der Schilddrüse (Thyreoidektomie) bzw. am Knie (Arthroskopie) operiert.

Kein Studienpatient zeigte PONV innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Operation (late-PONV). Alle Kinder erhielten die im Studienprotokoll vorgesehenen Antiemetika Dexamethason und Ondansetron zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen.

4.2 Durchgeführte Operationen

Grundsätzlich konnten die durchgeführten elektiven Eingriffe in die zwei Gruppen Kinderorthopädie/-traumatologie und allgemeine Kinderchirurgie unterteilt werden. Die kinderorthopädischen und kindertraumatologischen Eingriffe stellten dabei mit 88,7 % den deutlichen Hauptanteil aller Operationen dar, wohingegen die allgemeinchirurgischen Operationen mit 11,3 % einen geringen Anteil hatten.

In den Tabellen 4 und 5 sind die durchgeführten Eingriffe in den Bereichen Kinderorthopädie, Kindertraumatologie bzw. allgemeine Kinderchirurgie mit ihren Häufigkeiten aufgelistet. Mit einem Prozentsatz von 21,8 % war die Operation „Materialentfernung“ der am häufigsten durchgeführte Eingriff.

Tabelle 4: Aufzählung und Häufigkeiten der Operationsarten aus der Gruppe der „allgemeinen Kinderchirurgie“

Fachgebiet: allgemeine Kinderchirurgie	Anzahl	Prozent
Implantation Testikularprothese	1	14,3
Keloidexzision retroaurikulär	1	14,3
laparoskopische Milzzystenresektion	1	14,3
laparoskopische Pyeloplastik bei Ureterabgangsstenose	1	14,3
laparoskopische Venenligatur bei Varikozele	1	14,3
Nuss-OP bei Trichterbrust	1	14,3
Thyreoidektomie	1	14,3
Gesamt	7	100,0

Tabelle 5: Aufzählung und Häufigkeiten der Operationsarten aus der Gruppe der „Kinderorthopädie und -traumatologie“

Fachgebiet: Kinderorthopädie und -traumatologie	Anzahl	Prozent
Materialentfernung	12	21,8
Osteosynthese: elastisch stabile intramedulläre Nagelung (ESIN)	7	12,7
Achillessehnenverlängerung	6	10,9
Eight-Plate-Implantation	6	10,9
Arthroskopie Knie	5	9,1
Epiphyseodese	4	7,3
Exostosenabtragung	4	7,3
intertrochantere derotierende varisierende Osteotomie (IDVO)	2	3,6
Knochenzystenausräumung	2	3,6
Arthrodesse bei Hallux valgus	1	1,8
Becksche Bohrung bei Osteochondrosis dissecans	1	1,8
Exzision Osteochondrom Femur	1	1,8
Korrekturosteotomie Daumen	1	1,8
Kuboidkeilosteotomie	1	1,8
Probenentnahme Ekchondrom Becken	1	1,8
Spitzfußkorrektur	1	1,8
Gesamt	55	100,0

4.3 Narkose und Schmerztherapie

4.3.1 Operations- und Anästhesiedauer

Der Median für die Dauer der kinderchirurgischen und -orthopädischen Eingriffe betrug 89 Minuten. Gemessen wurde diese Zeit zwischen dem ersten Hautschnitt und Nahtende. Bei kinderorthopädischen Operationen, die einen Gipsverband erforderten, stellte dessen Fertigstellung das Ende der Operationsdauer dar. Die Narkosedauer (Anästhesiezeit vom Beginn der Präoxygenierung bis zur Extubation) war im Median 47 Minuten länger als die Operationsdauer. In dieser Zeit war die Dauer der umfangreichen Lagerung der Patienten bei kinderorthopädischen Eingriffen enthalten (Tabelle 6).

Tabelle 6: Operations- und Anästhesiedauer (Median, 25%- und 75%-Quartil und Mittelwert)

Operationsdauer in Minuten	
Median [Q ₁ und Q ₃]	89 [60,0; 128,5]
Mittelwert	98,4
Anästhesiedauer in Minuten	
Median [Q ₁ und Q ₃]	136 [107,0; 182,3]
Mittelwert	149,7

4.3.2 Narkosedaten

Nach der Narkoseeinleitung mit Propofol (Dosierung: Median = 3,35 mg/kg KG) erhielten alle Kinder eine TIVA mit einer medianen Dosis zur Narkoseaufrechterhaltung von 10,31 mg/(kg*h) und als intraoperatives Opioidanalgetikum Fentanyl (Median = 5,50 µg/kg KG). Bei 87,1 % der Patienten (n = 54) wurde der Atemweg mit einer orotrachealen Intubation sichergestellt. Dazu wurde bei 53 Kindern zur Muskelrelaxierung Cisatracurium verwendet, wohingegen beim Einlegen der Larynxmasken (n = 8) und bei einer Intubationsnarkose (n = 1) auf das Relaxans verzichtet wurde. Zur Prophylaxe gegen Übelkeit und Erbrechen wurde das Glucocorticoid Dexamethason mit einer medianen Dosis von 0,148 mg/kg KG verwendet. Tabelle 7 fasst die wichtigsten Daten zur Narkose zusammen:

Tabelle 7: Daten zur Narkose: ASA-Klassifikation, Beatmung, Muskelrelaxans, Propofol, Fentanyl, Dexamethason (Median, 25%- und 75%-Quartil und Mittelwert)

Narkosedaten	Werte
ASA-Klassifikation	
ASA I [n (%)]	35 (56,5)
ASA II [n (%)]	25 (40,3)
ASA III [n (%)]	2 (3,2)
Beatmungsform	
Intubation [n (%)]	54 (87,1)
Larynxmaske [n (%)]	8 (12,9)
Muskelrelaxans zur Intubation	
Keine Relaxierung [n (%)]	9 (14,5)
Cisatracurium [n (%)]	53 (85,5)
Median [Q ₁ und Q ₃] [mg]	5,00 [3,5; 6,0]
Mittelwert [mg]	5,21
Propofol zur	
Narkoseeinleitung [mg/kg KG]	
Median [Q ₁ und Q ₃]	3,35 [2,61; 4,12]
Mittelwert	3,45
Narkoseaufrechterhaltung [mg/(kg KG*h)]	
Median [Q ₁ und Q ₃]	10,31 [9,02; 11,78]
Mittelwert	10,49
Fentanyl als perioperatives Opioid [µg/kg KG]	
Median [Q ₁ und Q ₃]	5,50 [4,20; 8,87]
Mittelwert	6,92
Dexamethason zur PONV-Prophylaxe [mg/kg KG]	
Median [Q ₁ und Q ₃]	0,148 [0,126; 0,150]
Mittelwert	0,137

4.3.3 Postoperative Schmerztherapie

Nach der Operation wurde den Studienpatienten bei Bedarf das erste Schmerzmedikament durch das Personal im Aufwachraum appliziert. 48 Kinder (77,4 %) erhielten innerhalb der ersten 2 Stunden nach dem Eingriff das Opioidanalgetikum Piritramid. Die Schmerztherapie im weiteren postoperativen Verlauf wurde bei Bedarf auf der Station mit Nichtopioid-Analgetika durchgeführt. Die genaue Häufigkeitsverteilung in den ersten 24 Stunden postoperativ von Metamizol, Ibuprofen und Paracetamol ist in Abbildung 9 grafisch dargestellt:

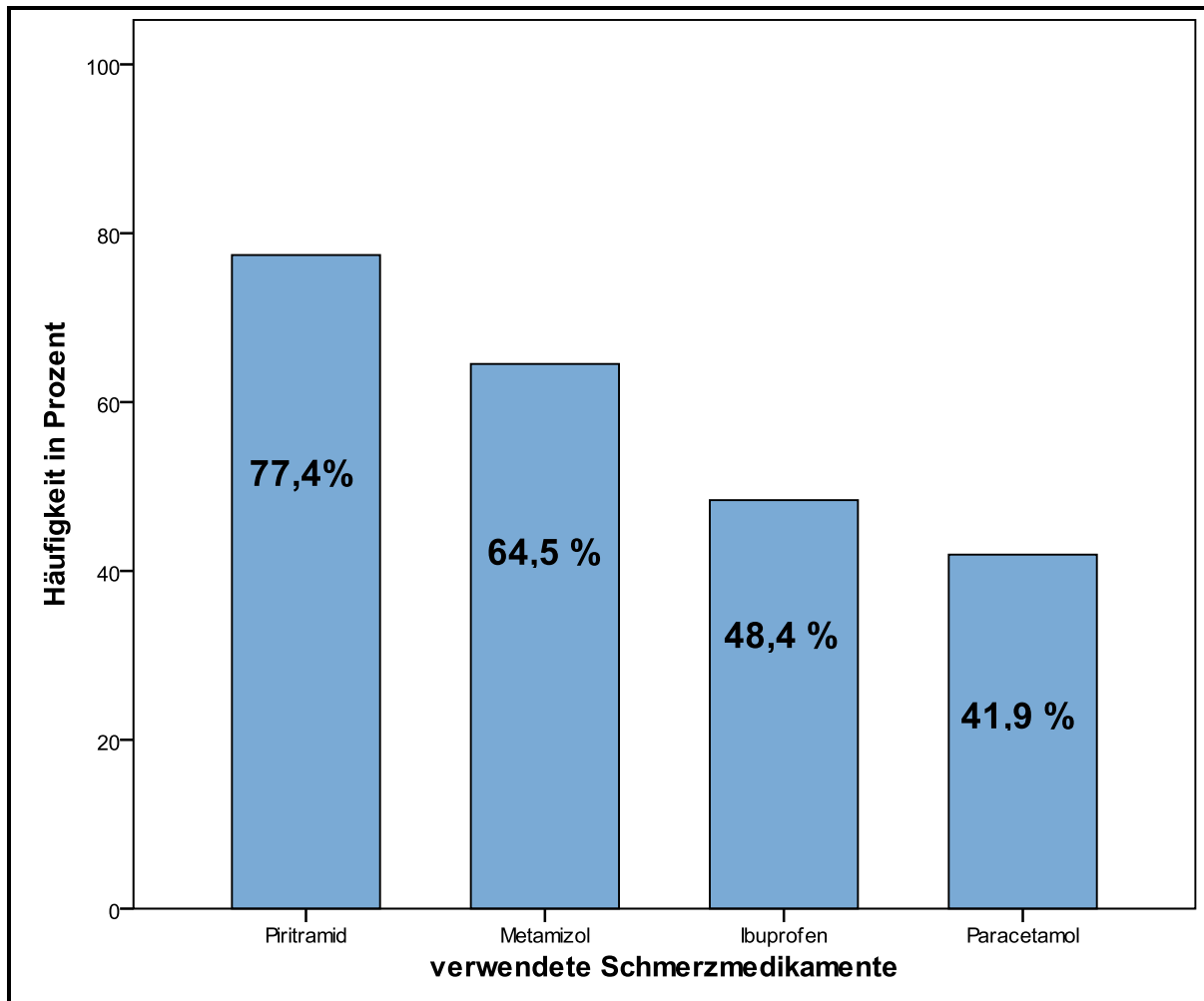


Abbildung 9: Häufigkeiten der jeweils verwendeten Schmerzmittel in den ersten 24 Stunden postoperativ

Desweiteren erfolgte die Erhebung der Schmerzintensität mittels visueller Analogskala als numerische Schmerzskala innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Operation. Der mediane Wert des Patientenkollektivs auf einer Skala von 0 bis 10 lag bei 4,00 (Q_1 ; Q_3 [3,00; 6,00]), wobei 72,6 % einen mittelstarken oder leichteren Schmerz ($VAS \leq 5$) angaben.

4.4 Blutzuckerspiegel

4.4.1 Intra- und postoperativer Verlauf

Insgesamt wurden für die Studie 315 Blutzuckermessungen zu jeweils 5 verschiedenen, definierten Messzeitpunkten durchgeführt. Die Auswertung aller Werte erfolgte für 62 Patienten.

Tabelle 8 gibt eine Übersicht über die Mittelwerte und Standardabweichungen der jeweiligen normalverteilten Messwerte und den maximalen Blutzucker:

Tabelle 8: Mittelwerte und Standardabweichungen der Blutzuckerspiegel und des HbA_{1c} zu den jeweiligen Messzeitpunkten

n = 62	Mittelwert (mmol/l)	Standardabweichung
T_{B0} (nach der Einleitung)	5,52	0,52
T_{B1} (1 h nach Dexamethasongabe)	5,37	0,46
T_{B2} (2 h nach Dexamethasongabe)	5,78	0,66
T_{B4} (4 h nach Dexamethasongabe)	6,31	0,57
T_{B6} (6 h nach Dexamethasongabe)	6,74	0,84
Maximaler Blutzucker	6,85	0,79
HbA_{1c}	5,01	0,27

Die Entwicklung des Blutzuckerspiegels vom Zeitpunkt T_{B0} bis T_{B6} ist in Abbildung 10 graphisch dargestellt. Dabei kommt es zu einem signifikanten Anstieg des Blutzuckerspiegels um 22,1 % ($p < 0,05$).

Im Verlauf unterscheiden sich jeweils die 4 folgenden perioperativen Messwerte signifikant vom Ausgangs-Blutzuckerwert, der unmittelbar nach der Einleitung gemessen wurde. Auch zwischen je zwei benachbarten Messwerten der einzelnen perioperativen Messzeitpunkte konnte ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden ($p < 0,05$).

Auffällig ist ein Abfall des Blutzuckerspiegels innerhalb der ersten Stunde nach der Dexamethasongabe.

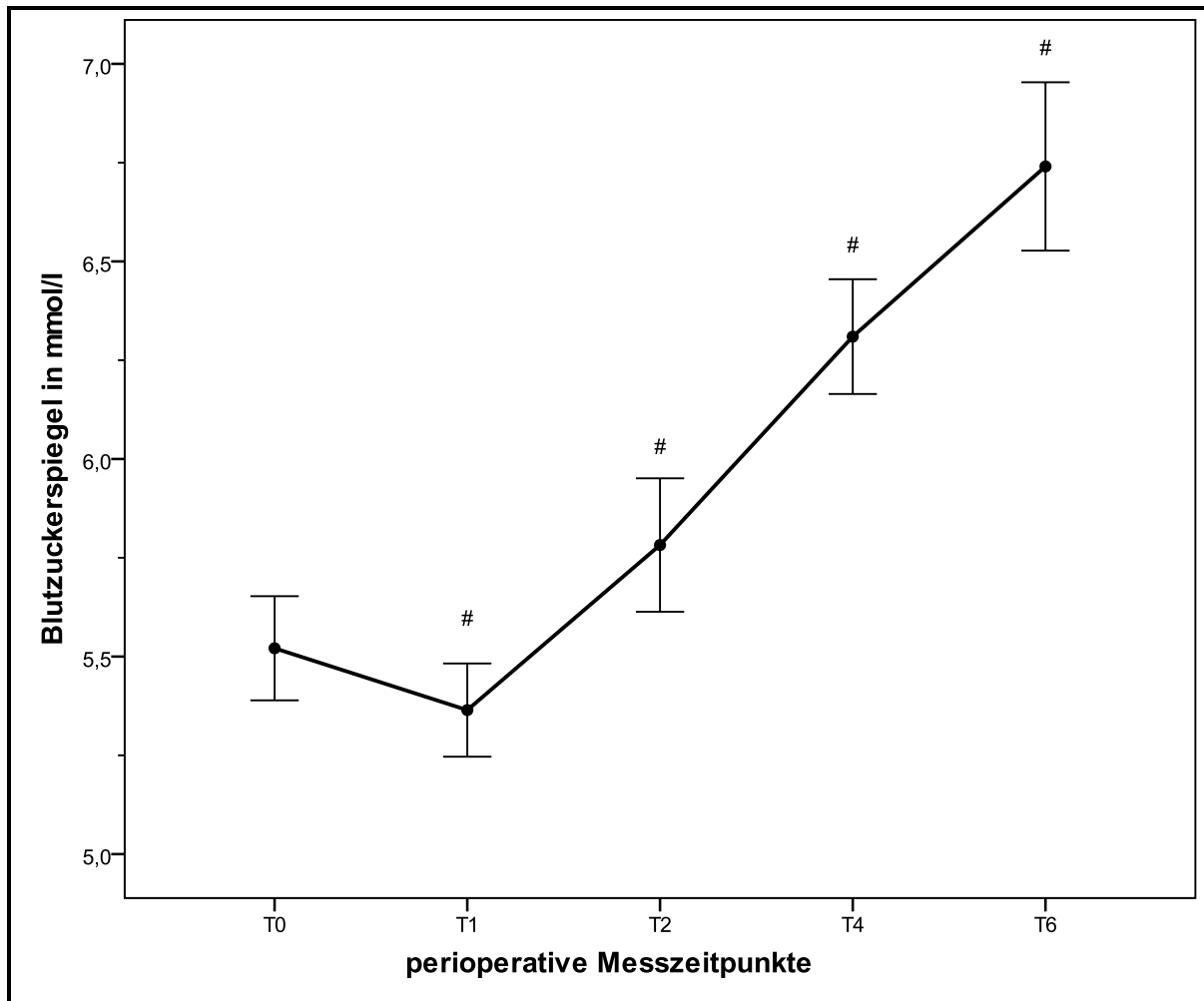


Abbildung 10: perioperativer Verlauf der Mittelwerte (SEM) des Blutzuckerspiegels in mmol/l zu den jeweiligen Messzeitpunkten; Markierung der signifikanten Änderungen ($p < 0,05$) im Vergleich zu T₀ (#)

4 Patienten entwickelten innerhalb von 6 Stunden nach der Dexamethasongabe eine Hyperglykämie mit einem maximalen Blutzuckerspiegel $\geq 8,3$ mmol/l. Die Konzentration von 9,1 mmol/l war der höchste Blutzuckerwert, der im perioperativen Verlauf gemessen wurde. Bei einem Großteil der Studienpatienten (77,4 %) entsprach der Blutzuckerwert zum Zeitpunkt T₆ dem jeweiligen maximalen Wert nach Dexamethasongabe.

Beim Vergleich der Gewichtsgruppen Normalgewicht ($n = 41$) und Übergewicht/Adipositas ($n = 18$) ist ebenfalls innerhalb jeder Gruppe ein signifikanter Anstieg des Blutglucosespiegels nach Dexamethasongabe zu sehen. Allerdings gibt es keinen signifikanten Unterschied des Blutzuckerspiegels zu den jeweiligen Messzeitpunkten zwischen den beiden Gruppen (Tabelle 9).

Tabelle 9: Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichungen der Blutzuckerspiegel (mmol/l) zu den jeweiligen Messzeitpunkten und des maximalen Blutzuckerspiegels zwischen den Gewichtsgruppen „Normalgewicht“ und „Übergewicht/Adipositas“

	Mittelwert (mmol/l)	Standardabweichung	Signifikanz
T_{B0}			
Normalgewicht (n = 41)	5,45	0,48	p = 0,075
Übergewicht/Adipositas (n = 18)	5,71	0,51	
T_{B1}			
Normalgewicht (n = 41)	5,32	0,38	p = 0,256
Übergewicht/Adipositas (n = 18)	5,48	0,55	
T_{B2}			
Normalgewicht (n = 41)	5,77	0,73	p = 0,645
Übergewicht/Adipositas (n = 18)	5,85	0,51	
T_{B4}			
Normalgewicht (n = 41)	6,26	0,59	p = 0,529
Übergewicht/Adipositas (n = 18)	6,37	0,55	
T_{B6}			
Normalgewicht (n = 41)	6,79	0,90	p = 0,520
Übergewicht/Adipositas (n = 18)	6,63	0,74	
Maximaler Blutzucker			
Normalgewicht (n = 41)	6,89	0,84	p = 0,569
Übergewicht/Adipositas (n = 18)	6,76	0,74	

4.4.2 Einflüsse auf den Ausgangswert des Blutzuckers

Der Einfluss der Parameter Geschlecht, Alter, HbA_{1c}-Wert und BMI-SDS auf den Ausgangswert des Blutzuckers wurde untersucht. Dabei konnte eine Berechnung möglicher signifikanter Einflüsse auf den nach der Einleitung gemessenen Blutzuckerspiegel mittels ANCOVA keine statistischen Zusammenhänge nachweisen. Die Signifikanzprüfung ergab für die möglichen Einflussparameter folgende p-Werte (Tabelle 10):

Tabelle 10: Signifikanzprüfung der Einflussfaktoren auf den Ausgangswert des Blutzuckers mittels ANCOVA

Parameter	Signifikanz
Geschlecht	p = 0,308
Alter	p = 0,055
HbA _{1c} -Wert	p = 0,092
BMI-SDS	p = 0,200

Aufgrund des niedrigen p-Wertes bei der Abhängigkeitsprüfung zwischen dem Ausgangswert des Blutzuckers und dem Alter wurde die Korrelation beider Werte in einem einfachen Modell überprüft. Im Gegensatz zur Kovarianzanalyse zeigt sich dabei eine schwache bis mittlere statistische Abhängigkeit mit dem Korrelationskoeffizienten von 0,266 ($p = 0,037$)

4.4.3 Einflüsse auf den maximalen Blutzuckerwert

Im Folgenden werden mögliche Einflussfaktoren beschrieben, die in Zusammenhang mit dem signifikanten Anstieg des Blutzuckerspiegels nach intraoperativer Dexamethasongabe stehen können. Zu Beginn der Untersuchung wurde die Abhängigkeit der Einflussfaktoren Alter, Geschlecht, BMI-SDS, Ausgangswert des Blutzuckers und Operationsdauer auf den erreichten maximalen Blutzuckerspiegel mittels ANCOVA untersucht und auf statistische Signifikanz geprüft (Tabelle 11):

Tabelle 11: Signifikanzprüfung der Einflussfaktoren auf den maximalen Blutzucker mittels ANCOVA; signifikante Einflussfaktoren mit $p < 0,05$ (*)

Parameter	Signifikanz
Geschlecht	$p = 0,034^*$
Alter	$p = 0,574$
BMI-SDS	$p = 0,422$
Operationsdauer	$p = 0,011^*$
Ausgangswert des Blutzuckers (T_{B0})	$p = 0,009^*$

Die volle Analyse zeigte, dass die Faktoren BMI-SDS und Alter keinen Einfluss auf den nach der Dexamethasongabe erreichten maximalen Blutzucker haben. Ein Zusammenhang zwischen den Blutzuckeränderungen und dem Body-Mass-Index konnte somit nicht nachgewiesen werden. Im Gegensatz dazu zeigten das Geschlecht und die Kovariaten „Ausgangswert des Blutzuckers“ und „Operationsdauer“ eine mögliche signifikante Abhängigkeit, sodass deren Einfluss im Folgenden in einem einfachen Modell gezeigt werden sollte:

Ausgangswert des Blutzuckers

Der maximale Blutzuckerspiegel und der präoperative Ausgangswert zeigten einen Zusammenhang. Die als Voraussetzung für den Korrelationskoeffizienten nach Pearson geltende Normalverteilung für die Blutzuckerwerte der jeweiligen Messzeitpunkte konnte mittels Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest nachgewiesen werden.

Die graphische Darstellung (Abbildung 11) und der Korrelationskoeffizient von 0,264 zeigten allerdings einen schwachen Zusammenhang, der mit einem p-Wert von $p = 0,038$ signifikant war. Dabei konnte mithilfe des berechneten Regressionskoeffizienten $B = 0,4$ folgende Gleichung erstellt werden:

$$y = Bx + A \quad \Rightarrow \quad BZ_{\max,i} = 0,4 \times BZ_{0,i} + 4,6$$

Die Gleichung ließ die Schlussfolgerung zu, dass ein Unterschied des präoperativen Blutzuckerspiegels von 0,4 mmol/l eine Differenz des maximalen Blutzuckers von 1 mmol/l bedingt.

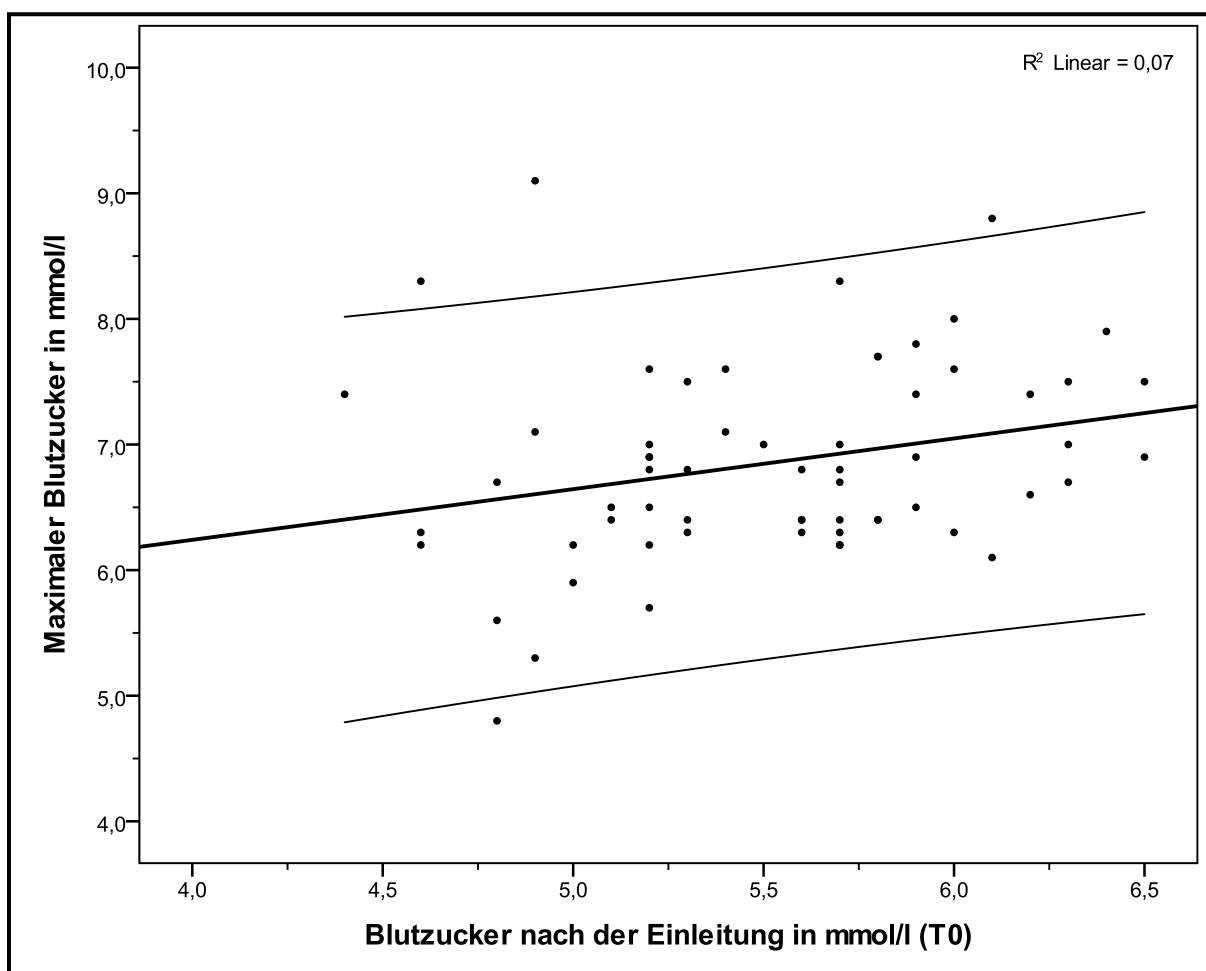


Abbildung 11: Anstieg des maximalen Blutzuckers (mmol/l) in Abhängigkeit vom Blutzuckerspiegel nach der Einleitung zum Zeitpunkt T_{00} (mmol/l) unter Angabe des 95%-Konfidenzintervalles

Operationsdauer

Auch zwischen der Operationsdauer und dem maximalen Blutzucker, der bei den Patienten im perioperativen Verlauf erreicht wurde, konnte ein Zusammenhang gezeigt werden.

Die als Voraussetzung für den Korrelationskoeffizienten nach Pearson geltende Normalverteilung für die Operationsdauer und den maximalen Blutzucker konnte mittels Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest nachgewiesen werden.

Der Korrelationskoeffizient von 0,311 zeigte auf einem Signifikanzniveau von $p = 0,014$ einen schwachen bis mittleren statistischen Zusammenhang (Abbildung 12).

Dabei konnte mithilfe des berechneten Regressionskoeffizienten $B = 0,005$ angegeben werden, dass mit jeder weiteren Operationsminute der Blutzuckerspiegel um 0,005 mmol/l steigt. Auf eine Operationsstunde bezogen bedeutete dies ein Anstieg um 0,30 mmol/l.

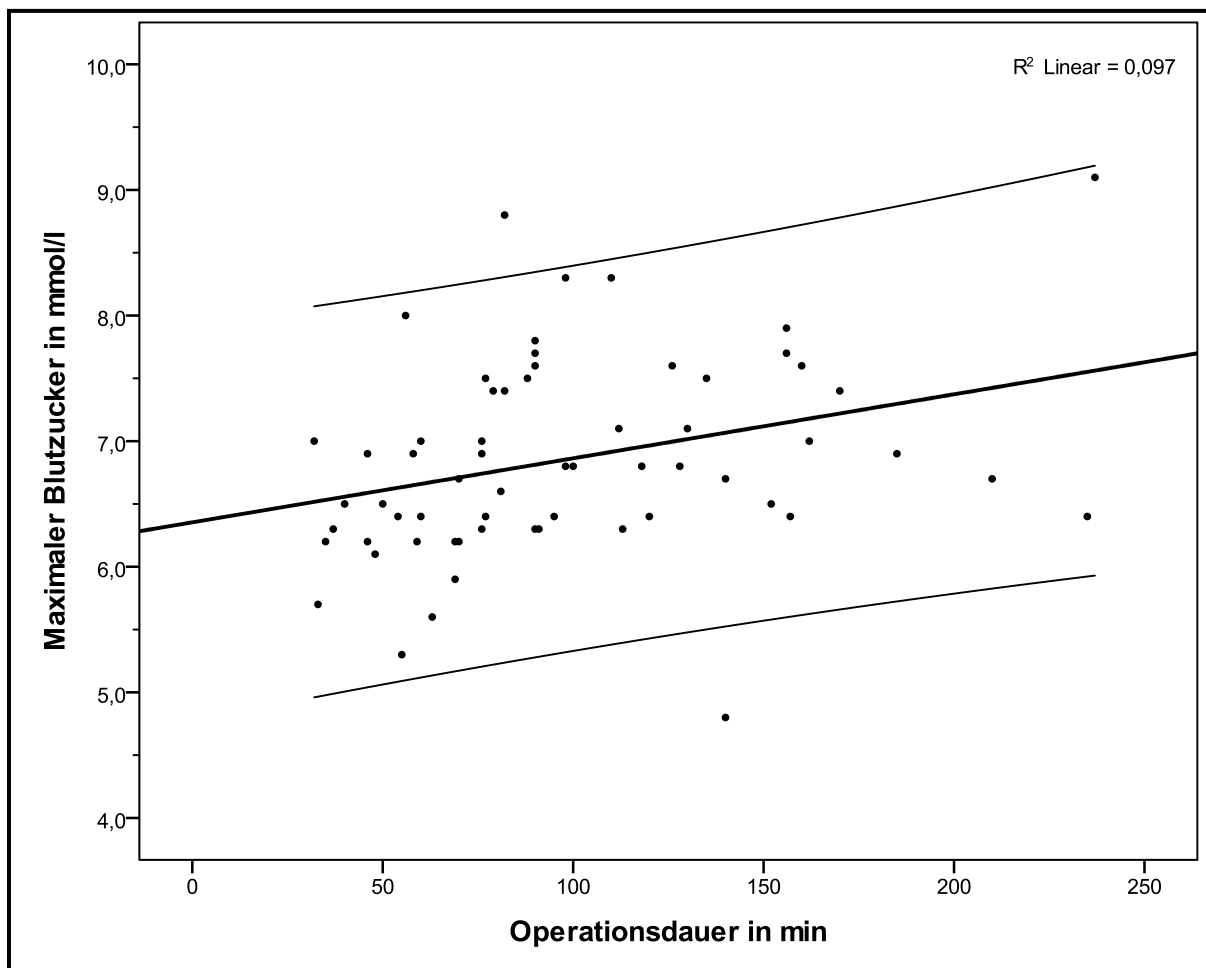


Abbildung 12: Anstieg des maximalen Blutzuckers (mmol/l) in Abhängigkeit von der Operationsdauer (min) unter Angabe des 95%-Konfidenzintervalles

Geschlecht

Die einfache Korrelationsanalyse zeigte keinen statistischen Zusammenhang zwischen dem maximalen Blutzucker und dem Geschlecht. Mit einem Korrelationskoeffizient von 0,199 ($p = 0,121$) konnte der ursprünglich angenommene Zusammenhang aus der univariaten Kovarianzanalyse nicht bestätigt werden.

Gewichtsadaptierte Dosis von Dexamethason und HbA_{1c}-Wert

Ein Zusammenhang zwischen dem maximalen Blutzuckerspiegel nach intraoperativer Dexamethasongabe und der damit verbundenen gewichtsadaptierten Applikation des Glucocorticoids ($r = 0,084$; $p = 0,517$) und dem HbA_{1c}-Wert als wichtiger Parameter einer Glucosetoleranzstörung ($r = 0,021$; $p = 0,869$) konnte ebenfalls mittels Korrelationsanalyse ausgeschlossen werden.

4.5 Cortisolspiegel

Drei Patienten mussten von der Auswertung der perioperativen Cortisolspiegel ausgeschlossen werden, da aufgrund zu geringer Speichelprobenmengen die Cortisolwerte bei diesen Kindern nicht bestimmt werden konnten. Die Daten weiterer 12 Kinder wurden ebenfalls nicht in die Auswertung aufgenommen, da sie deutliche Ausreißer- und Extremwerte aufwiesen, deren Ursache nicht sicher erklärt werden konnte. Die Auswertung erfolgte für die Studienpatientenzahl $n = 47$.

4.5.1 Intra- und postoperativer Verlauf

Die Cortisolspiegel wurden bei jedem Patienten zu jeweils drei verschiedenen, klar definierten Messzeitpunkten bestimmt. Insgesamt wurden somit für die Studie 177 Cortisolbestimmungen bei 59 Patienten durchgeführt.

Tabelle 12 gibt eine Übersicht über die Cortisolwerte und die jeweiligen Messzeitpunkte.

Die Werte weichen stark von der Normalverteilung ab, sodass eine Interpretation von Mittelwert und Standardabweichung nur schwierig möglich ist.

Tabelle 12: Cortisolspiegel (in nmol/l) zu den jeweiligen Messzeitpunkten angegeben als Median (25%- und 75%-Quartil) sowie Mittelwert; Median und Spannweite der Messzeitpunkte der Cortisolmessung

n = 47	T_{c0} (präoperativ im Aufwachraum)	T_{c1} (1 h nach Dexamethason- gabe)	T_{c6} (6 h nach Dexamethason- gabe)
Cortisolspiegel in nmol/l			
Median [Q ₁ und Q ₃]	9,7 [7,3;15,3]	9,2 [6,7;16,1]	1,2 [0,6;2,4]
Mittelwert (SD)	11,38 (5,86)	11,98 (6,79)	1,56 (1,12)
Messzeitpunkt			
Median [Min;Max]	10:45 [7:20;17:00]	12:15 [8:50;18:20]	17:15 [13:50;23:20]

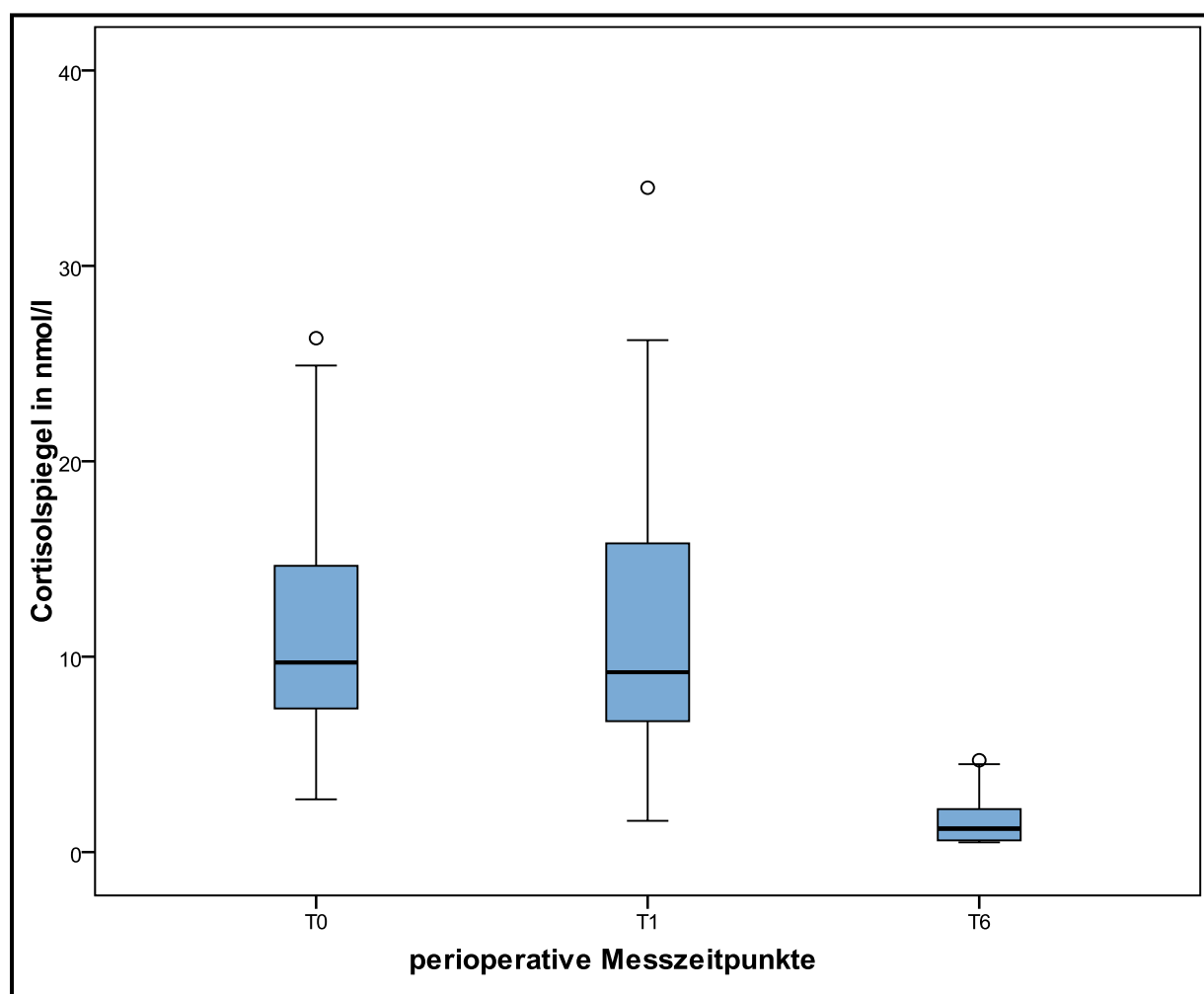


Abbildung 13: Cortisolspiegel (in nmol/l) zu den jeweiligen Messzeitpunkten (Median, 25%- und 75%-Quartil); Darstellung von Ausreißerwerten (°)

Nach Analyse und Rücksprache mit der Labormedizin waren die Extremwerte von 12 Patienten nur durch labortechnische Fehlmessungen zu erklären. Die Werte wurden nicht in die Analyse einbezogen, da zum Zeitpunkt T_{c0} und T_{c6} jeweils 4 Kinder Extremwerte (dreifacher Quartilsabstand oberhalb des 3. Quartils) hatten. Weitere 4 Patienten wiesen jeweils zu den Messzeitpunkten T_{c1} und T_{c6} Ausreißerwerte (1,5-facher Quartilsabstand oberhalb des 3. Quartils) auf. Die drei Messzeitpunkte zeigten in der aktuellen Auswertung jeweils noch einen Patienten mit einem Ausreißerwert. Die grafische Darstellung erfolgte als Boxplot und ist in Abbildung 13 zu sehen.

Abbildung 14 zeigt den perioperativen Abfall des Cortisolspiegels vom Zeitpunkt T_{c0} bis T_{c6} . Die Cortisolspiegel im Speichel unterschieden sich signifikant zwischen dem Ausgangswert und dem Cortisolwert zum Zeitpunkt T_{c6} . Für den letzteren konnte auch ein deutlicher Unterschied im Vergleich zum Messzeitpunkt T_{c1} nachgewiesen werden.

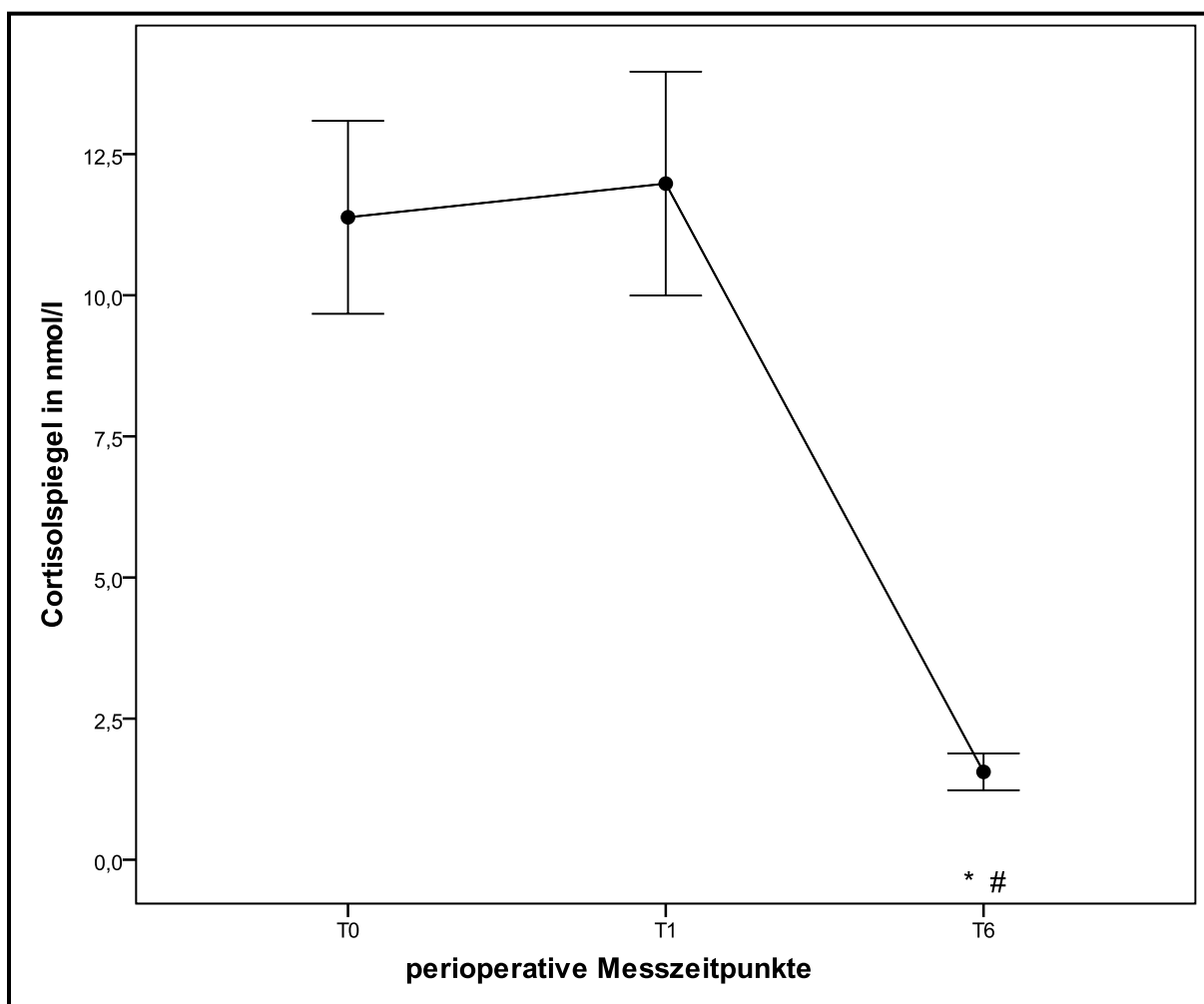


Abbildung 14: perioperativer Verlauf der Mittelwerte (SEM) des Cortisolspiegels in nmol/l zu den jeweiligen Messzeitpunkten; Markierung der signifikanten Änderungen ($p < 0,05$) im Vergleich zu T_{c0} (#) und T_{c1} (*)

Beim Vergleich der Gewichtsgruppen Normalgewicht ($n = 31$) und Übergewicht/Adipositas ($n = 14$) konnte kein signifikanter Unterschied des Cortisolspiegels zu den jeweiligen Messzeitpunkten zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden (Tabelle 13). Auch der BMI-SDS zeigte keinen statistischen Einfluss auf die jeweiligen Messwerte und die perioperative Veränderung des Cortisolspiegels. Die Patienten der Gewichtsgruppe Untergewicht ($n = 2$) wurden in dieser Auswertung nicht berücksichtigt.

Tabelle 13: Vergleich der Mittelwerte (SD) der Cortisolspiegel (nmol/l) zu den jeweiligen Messzeitpunkten zwischen den Gewichtsgruppen „Normalgewicht“ und „Übergewicht/Adipositas“; Angabe von Median, 25%- und 75%-Quartil

	Mittelwert (nmol/l) (Standardabweichung)	Median [Q ₁ und Q ₃]	Signifikanz
T_{c0}			
Normalgewicht ($n = 31$)	11,05 (6,04)	9,2 [6,6;14,0]	$p = 0,806$
Übergewicht/Adipositas ($n = 14$)	11,55 (5,84)	9,5 [7,4;16,6]	
T_{c1}			
Normalgewicht ($n = 31$)	10,97 (5,94)	9,0 [6,6;16,1]	$p = 0,259$
Übergewicht/Adipositas ($n = 14$)	13,43 (8,49)	11,2 [8,4;16,5]	
T_{c6}			
Normalgewicht ($n = 31$)	1,60 (1,20)	1,1 [0,7;2,4]	$p = 0,410$
Übergewicht/Adipositas ($n = 14$)	1,40 (1,00)	1,2 [0,5;2,2]	

Ein Einfluss der Größe ($r_s = 0,27$) und des Gewichts ($r_s = 0,09$) auf den Ausgangswert des Cortisols im Speichel konnte nicht nachgewiesen werden.

4.5.2 Perioperative Änderung des Cortisolspiegels

Gewichtsadaptierte Dexamethasondosierung

Die ansteigende Dexamethasondosierung pro Kilogramm Körpergewicht zeigte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf den Cortisolspiegel 6 h nach Dexamethasongabe. Zwischen der gewichtsadaptierten Dexamethasondosierung und dem Cortisolspiegel zum Zeitpunkt T_{c1} bzw. der Cortisolspiegeländerung zwischen T_{c0} und T_{c6} bestand ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang.

Alter

Die Korrelationsanalyse zeigte mit einem Korrelationskoeffizienten $r_s = 0,29$ einen schwachen Einfluss des Alters auf den Ausgangswert des Cortisolspiegels vor der Operation. Die Abhängigkeit zwischen dem Alter und der Änderung des Cortisolspiegels nach Dexamethasongabe konnten allerdings nicht statistisch belegt werden.

Anästhesie- und Operationsdauer

Die Anästhesie- und Operationsdauer zeigten keinen Einfluss auf die Änderung des Cortisolspiegels. Allerdings bestand eine statistische Abhängigkeit zwischen dem Cortisolwert im Speichel zum Zeitpunkt T_{c6} und der Operationsdauer ($r_s = 0,31$).

Zeit der Dexamethasongabe

Die Dexamethasongabe erfolgte bei allen Patienten unmittelbar nach der Einleitung, sodass diese abhängig vom tageszeitlichen Beginn des operativen Eingriffs war. So erhielten 28 Studienpatienten das Glucocorticoid am Vormittag zwischen 7.50 Uhr und 12.00 Uhr. Den restlichen Kindern ($n = 19$) wurde das Antiemetikum zwischen 12.00 Uhr und 17.20 Uhr gegeben. Bei den Kindern, die das Glucocorticoid am Vormittag erhielten, ist der Cortisolspiegel vor dem Eingriff physiologisch signifikant höher. Die Änderung des Cortisolspiegels zeigte ebenfalls einen deutlichen Unterschied zwischen den Gruppen (Tabelle 14).

Tabelle 14: Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichungen der Cortisolspiegel (nmol/l) zu den jeweiligen Messzeitpunkten zwischen der Applikation von Dexamethason am Vormittag und am Nachmittag; Markierung der signifikanten Unterschiede mit $p < 0,05$ (*)

	Mittelwert (nmol/l)	Standardabweichung	Signifikanz
T_{c0}			
Dexamethason Vormittag ($n = 28$)	13,12	6,42	p = 0,028*
Dexamethason Nachmittag ($n = 19$)	8,81	3,77	
T_{c1}			
Dexamethason Vormittag ($n = 28$)	12,19	7,12	p = 0,672
Dexamethason Nachmittag ($n = 19$)	11,66	6,45	
T_{c6}			
Dexamethason Vormittag ($n = 28$)	1,63	1,21	p = 0,687
Dexamethason Nachmittag ($n = 19$)	1,45	0,99	
Änderung des Cortisolspiegels (T_{c1}-T_{c0})			
Dexamethason Vormittag ($n = 28$)	- 0,93	7,41	p = 0,025*
Dexamethason Nachmittag ($n = 19$)	2,85	5,47	
Änderung des Cortisolspiegels (T_{c6}-T_{c1})			
Dexamethason Vormittag ($n = 28$)	- 11,49	6,13	p = 0,022*
Dexamethason Nachmittag ($n = 19$)	- 7,37	3,72	

Die Änderung des perioperativen Cortisolspiegels bezogen auf T_{C0} nahm abhängig von der Zeit der Dexamethasongabe im Verlauf des Tages ab. Dieser Zusammenhang war mit einem Korrelationskoeffizienten von $r_s = 0,455$ signifikant (Abbildung 15).

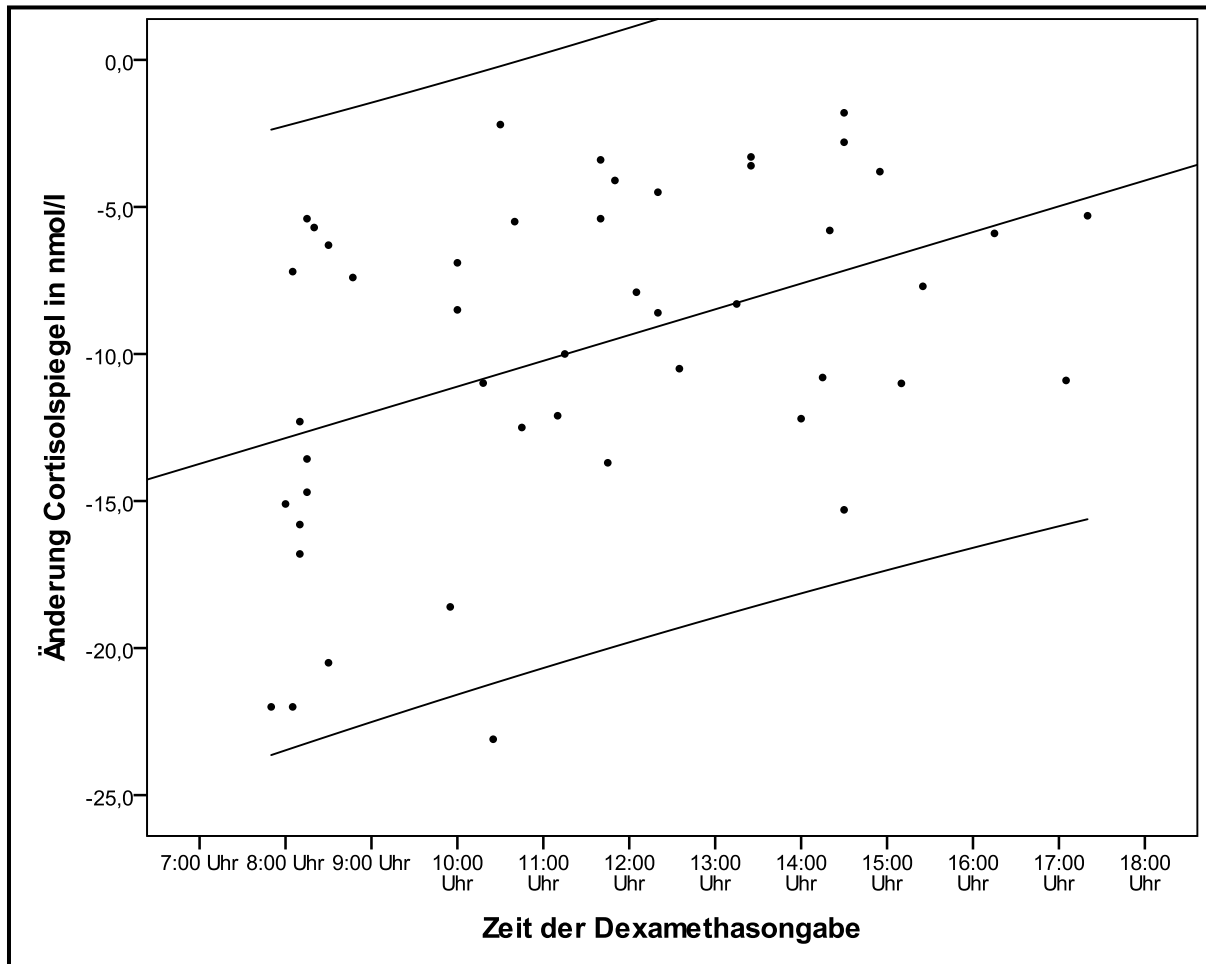


Abbildung 15: Darstellung der perioperativen Änderung des Cortisolspiegels (nmol/l) in Abhängigkeit von der Zeit der Dexamethasongabe unter Angabe des 95%-Konfidenzintervalles

4.5.3 Zusammenhang zwischen Blutzucker- und Cortisolspiegel

Die Korrelationskoeffizienten zu den jeweiligen Messzeitpunkten T_{C0}/T_{B0} ($r_s = 0,512$) und T_{C6}/T_{B6} ($r_s = 0,357$) belegten einen statistischen Zusammenhang zwischen dem Blutzucker- und dem Cortisolspiegel. Auch die perioperativen Änderungen dieser Werte zeigten eine schwache bis mittlere, aber signifikante Abhängigkeit ($r_s = 0,388$).

Eine Stunde nach der Dexamethasongabe erreichten die Blutzucker- und Cortisolspiegel allerdings Werte, die statistisch unabhängig voneinander waren. Die perioperativen Verläufe der beiden Parameter zeigten einen gegenläufigen Verlauf. So stieg der Blutzuckerspiegel nach der Dexamethasongabe durchschnittlich um 1,22 mmol/l an und der Cortisolspiegel fiel um 9,82 nmol/l.

5 Diskussion

In der modernen Anästhesie konnten lebensbedrohliche Komplikationen in den letzten Jahren sehr stark minimiert werden. PONV stellt im Vergleich dazu zwar eine harmlose, aber dennoch häufige und für Patienten sehr belastende Nebenwirkung dar, die durch eine suffiziente Prophylaxe bzw. Therapie minimiert werden sollte. Eine der wichtigsten Säulen ist dabei die Gabe des Glucocorticoides Dexamethason, obwohl dessen Wirkmechanismus nach wie vor nicht sicher geklärt werden konnte. Dem Einfluss von Dexamethason stehen chirurgische Eingriffe gegenüber, die durch perioperative Stresssituationen einen erheblichen Einfluss auf das metabolische Gleichgewicht haben können.

Mit der vorliegenden prospektiven Observationsstudie sollten die Auswirkungen einer intraoperativen Dexamethasongabe auf das metabolische Gleichgewicht bei Kindern und Jugendlichen evaluiert werden. Das primäre Ziel war nicht, dass Medikament Dexamethason zu testen, sondern einen BMI-abhängigen Unterschied des Blutzuckeranstieges bzw. des maximal erreichten Blutzuckerspiegels nach Dexamethasongabe nachzuweisen.

Orientierend an den in dieser Arbeit vorliegenden Fragestellungen können folgende Hauptergebnisse beschrieben werden:

Nach der intraoperativen Gabe von Dexamethason konnte ein signifikanter Anstieg des Blutglucosespiegels innerhalb einer perioperativen Phase von 6 Stunden gemessen werden. Der perioperative Cortisolspiegel fällt dagegen im Verlauf der Messperiode deutlich ab. Ein Zusammenhang zwischen dem BMI und perioperativen Blutzuckeränderungen durch Dexamethasongaben konnte in der vorliegenden Studie bei Kindern und Jugendlichen nicht nachgewiesen werden. Die fehlende Korrelation zwischen dem BMI-SDS und dem maximalen Blutzucker schließt einen Zusammenhang von perioperativen Blutzuckerveränderungen nach Dexamethasongabe und dem Körpergewicht aus. Auch der häufig diskutierte Einfluss des Gewichtsstatus auf das PONV-Risiko konnte in dieser Studie nicht nachgewiesen werden. Die Doppelprophylaxe aus Dexamethason und Ondansetron verhinderte vollständig ein postoperatives Erbrechen und bestätigte mit einer stark reduzierten Inzidenz der Übelkeit die hohe Effektivität.

Im Folgenden werden neben dem Auftreten von PONV auch die Einflüsse des BMI, von Dexamethason als auch weitere operations- und patientenabhängige Einflüsse auf den Blutzucker- und Cortisolspiegel ausführlich beschrieben und im Kontext der aktuellen Literatur diskutiert.

5.1 Das Auftreten von PONV

PONV wird trotz modernster Anästhetika mit einer durchschnittlichen Inzidenz von 20-30% zu den häufigsten Komplikationen in der Anästhesie gezählt (Gan, 2002; Kovac, 2000). Bei Kindern liegt die Inzidenz allerdings deutlich höher (Apfel et al. 2007) und rechtfertigt deshalb vor allem den Einsatz prophylaktischer Maßnahmen (Bolton et al. 2006).

Zur besseren und effektiveren Durchführung einer Prophylaxe erarbeitete der Wissenschaftliche Arbeitskreis Kinderanästhesie der DGAI Empfehlungen für die individuelle Risikobewertung der Patienten (Becke et al. 2007b). Unter Angabe der vier Risikofaktoren „Erbrechen in der Anamnese oder PONV-Anamnese bei Eltern und Geschwisterkindern“, „Dauer des chirurgischen Eingriffs“ (> 30 min), „Alter des Kindes“ (> 3 Jahre) und „Strabismuschirurgie“ (Eberhart et al. 2004a) stellt dies den aktuellen Stand der Wissenschaft bei Kindern dar. Die Handlungsempfehlung bildete neben einer klinikinternen Richtlinie am Universitätsklinikum Leipzig die Grundlage für die Prophylaxe in der vorliegenden Studie. Um eine Standardisierung zu gewährleisten, erhielten alle Patienten neben einer TIVA die antiemetischen Medikamente Ondansetron (0,1 mg/kg KG) und Dexamethason (0,15 mg/kg KG). Die im vorliegenden Studienprotokoll verwendete Dexamethasondosis von 0,15 mg/kg KG (max. 8 mg) erfüllte die Richtlinien der Handlungsempfehlung vollständig. Diese Dosis wird mittlerweile in zahlreichen Studien verwendet und ist in der Kinderanästhesie als Standarddosis etabliert. So reduziert bereits die präoperative Einmalgabe signifikant die PONV-Inzidenz innerhalb der ersten 24 h postoperativ (Hval et al. 2007; Vosdoganis & Baines, 1999). Mit einer Metaanalyse bei Erwachsenen konnten De Oliveira et al. zeigen, dass eine Dexamethasondosis von 4 bis 5 mg vergleichbare Effekte mit einer Dosis von 8 bis 10 mg aufweist. Inwiefern das auch auf Kinder und Jugendliche zutrifft, müssen weitere Studien zeigen und gegebenenfalls kinderanästhesiologische Handlungsempfehlungen dementsprechend angepasst werden (de Oliveira, JR et al. 2013). Mit diesem verwendeten Therapieschema wurden 91,7 % der Kinder im Sinne der Handlungsempfehlung „übertherapiert“, da bei drei Risikofaktoren nur Dexamethason als antiemetische Einzelprophylaxe vorgesehen ist. Dennoch sah das Studienprotokoll ein standardisiertes Narkoseverfahren vor. Um somit den wenigen Patienten mit einer möglichen PONV-Anamnese bzw. bekannter Reisekrankheit die optimale Therapie nicht vorenthalten zu müssen, wurde in der vorliegenden Studie ein zusätzliches zweites Antiemetikum bei allen Patienten standardmäßig verwendet.

Eine Einschätzung des individuellen Risikos durch Erhebung der Risikofaktoren und die damit verbundene Wahl der richtigen Strategie zur PONV-Prophylaxe ist dabei sehr wichtig. Bei Abweichungen von der Handlungsempfehlung kann es zur einer Steigerung der PONV-Inzidenz von bis zu 25 % kommen (Klotz & Philippi-Höhne, 2010).

Bei Kindern mit niedrigem PONV-Risiko (kein oder ein Risikofaktor) ist eine Prophylaxe nicht empfohlen. De Orange et al. konnten mit ihrer 2012 veröffentlichten Arbeit diese Handlungsempfehlung bestätigen und wiesen eine von der Prophylaxestrategie unabhängige, gleich hohe PONV-Inzidenz nach. Bei Kindern mit sehr niedrigem Risiko ist eine Prophylaxe nicht angemessen (de Orange et al. 2012). Aus diesem Grund sollten die Kinder im Vorfeld der Narkose genau den Risikoklassen zugeordnet werden, wie es in der vorliegenden Studie erfolgt ist.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie bestätigen mit einer Inzidenz von Übelkeit im Aufwachraum von 3,3 % und einer vollständigen Vermeidung von postoperativem Erbrechen einen großen Erfolg der durchgeführten PONV-Prophylaxe. Diese Daten zeigen somit die in vielen Studien nachgewiesene hohe Effektivität der Kombinationsprophylaxe aus Dexamethason und einem 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten (Eberhart et al. 2000; Engelman et al. 2008; Gan et al. 2014; Henzi et al. 2000).

Die verschiedenen Möglichkeiten der Narkoseaufrechterhaltung haben eine wichtige Bedeutung für die Entstehung von PONV. Da Propofol zu einer drastischen Reduktion der PONV-Inzidenz führt (Erdem et al. 2008; Visser et al. 2001) und damit eine enorme Qualitätssteigerung der Narkose erreicht wird, ist die Durchführung einer TIVA ebenfalls in der Handlungsempfehlung vorgesehen und wurde aus diesem Grund auch in der vorliegenden Studie als standardisiertes Verfahren definiert.

Die als weitere Risikofaktoren geltenden Opioide hingegen unterscheiden sich in ihrer emetogenen Wirkung. Das in der aktuellen Studie verwendete Fentanyl führt im Vergleich zu anderen Opioiden (Alfentanil, Remifentanil) häufiger zu PONV (Langevin et al. 1999; Rama-Maceiras et al. 2005). Entgegen dieser Datenlage wurde sich dennoch für dessen standardisierte Verwendung entschieden, da Fentanyl aufgrund seiner Wirkstärke und Wirkdauer am vielfältigsten einsetzbar ist und damit am besten das große Spektrum der durchgeführten Operationen abdecken kann. Trotz der Verwendung von Opioiden ist die PONV-Inzidenz der vorliegenden Arbeit sehr gering und unterstreicht die gute Wirkung der medikamentösen Prophylaxe.

Zusätzlich bedingt die analgetische Wirkung von Dexamethason (Hval et al. 2007; Kaan et al. 2006; Kardash et al. 2008) eine Reduktion des Opioidverbrauchs (Hadden et al. 2011) und somit eine weitere Minimierung der PONV-Inzidenz (Apfel et al. 1999; Kokinsky et al. 2003; Mather & Peutrell, 1995).

Der Einfluss von Übergewicht und Adipositas auf PONV wird in der Literatur schon sehr lang kontrovers diskutiert. Von besonderer Bedeutung ist, dass eine Diskrepanz zwischen den Studiendaten und dem klinischen Eindruck besteht (Wallenborn et al. 2003). So wird in

einigen Untersuchungen immer wieder eine höhere PONV-Rate bei adipösen Patienten beschrieben (De Negri & Ivani, 2002; Doubravska et al. 2010; Lee et al. 2007). Weiterhin gaben über 80% der Anästhesisten bei einer Umfrage diesen Patientenfaktor als vermeintlich negativen Einfluss für eine erhöhte PONV-Inzidenz an (Eberhart et al. 1998). Nach systematischer Untersuchung geht die Expertenmeinung der letzten Jahr allerdings davon aus, dass bei Erwachsenen das Gewicht keinen Risikofaktor für PONV darstellt (Kranke et al. 2001).

Im Bereich der Kinderanästhesie konnten Studien ebenfalls kein gesteigertes PONV-Risiko bezogen auf den Gewichtsstatus zeigen (Setzer & Saade, 2007; Tait et al. 2008). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigen die aktuelle Studienlage. Daten aus der eigenen Klinik, die ebenfalls keinen Unterschied der PONV-Inzidenz bei normalgewichtigen und adipösen Kindern zeigen, unterstützen diesen Sachverhalt (unpublizierte Daten aus der Doktorarbeit von M. Sasse in der Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie Leipzig, persönliche Kommunikation mit Prof. Dr. med C. Höhne).

5.2 Einfluss von Dexamethason auf den Blutzucker- und Cortisolspiegel

Das Anwendungsgebiet des synthetischen Corticosteroids Dexamethason ist sehr vielfältig. In der Erwachsenen- und Kinderanästhesie gleichermaßen (Henzi et al. 2000) konnte dieses Medikament zur PONV-Prophylaxe etabliert werden, da in zahlreichen Studien die sehr gute antiemetische Wirkung nachgewiesen wurde (Czarnetzki et al. 2008; Eberhart et al. 2000; Holte & Kehlet, 2002).

Die Begriffsbezeichnung „Glucocorticoid“ deutet auf eine der zahlreichen Wirkungen von Dexamethason auf den Organismus hin. Bereits eine Einmalgabe von Dexamethason kann den Glucose-Metabolismus und damit die Glucosetoleranz beeinträchtigen (Schneider & Tappy, 1998).

Die vorliegende Studie konnte zeigen, dass es innerhalb der ersten 6 Stunden nach der intraoperativen Dexamethasongabe trotz Nüchternheit zu einem signifikanten Anstieg des Blutzuckerspiegels um 22,1 % kommt. Damit konnten die Voruntersuchungen der vorliegenden Arbeit bestätigt werden, bei denen ein Blutzuckeranstieg um mehr als 20% frühestens 6 Stunden nach Dexamethasongabe festzustellen war.

Aktuelle Studien, die Änderungen des perioperativen Blutglucosespiegels nach Dexamethasongabe untersuchten, zeigen ein sehr inhomogenes Bild und konnten somit den Einfluss auf den perioperativen Glucosestoffwechsel nicht sicher klären (Murphy et al. 2014). Ein Großteil der Studien wurde bei Erwachsenen durchgeführt, sodass für Kinder und Jugendliche nur wenige verwertbare Daten vorliegen.

Eberhart et al. publizierten in ihrer Arbeit bei Erwachsenen einen signifikanten Unterschied des Blutzuckerspiegels zwischen Patienten, die präoperativ Dexamethason zur PONV-Prophylaxe erhielten und einer Placebo-Gruppe. Das Glucocorticoid führte 10 Stunden nach der Applikation zu einem Maximum des Blutzuckerspiegels. Dabei erreichten 20 % der Patienten eine Hyperglykämie ($> 8,5$ mmol/l) und unterscheiden sich damit deutlich vom Patientenkollektiv (3 %) der vorliegenden Studie, in der der Blutzuckerspiegel lediglich bis 6 Stunden nach Dexamethasongabe gemessen wurde. Ein weiterer Anstieg der Blutglucose bis zur 10. Stunde kann somit nicht sicher ausgeschlossen oder bestätigt werden. Außerdem wurden alle Patienten mit einer Nüchternglucose von $> 5,5$ mmol/l von Eberhart et al. ausgeschlossen. Dies hätte für mehr als 50 % der Probanden (33 Kinder) der vorliegenden Studie einen Ausschluss zur Folge gehabt (Eberhart et al. 2011a).

Weiterhin konnte auch bei neurochirurgischen Eingriffen gezeigt werden, dass eine intraoperative Einzeldosis Dexamethason, die üblicherweise für eine PONV-Prophylaxe benutzt wird, im Vergleich zu einer Placebo-Gruppe zu einer Hyperglykämie führt (Lukins & Manninen, 2005; Pasternak et al. 2004). Das gleiche Phänomen konnte bei sehr hohen Dosen von Dexamethason (bis zu 1 mg/kg KG) in der Herzchirurgie beobachtet werden (Morariu et al. 2005; Yared et al. 2000).

Hans et al. untersuchten die Auswirkungen von 10 mg Dexamethason in diabetischen und nicht-diabetischen Patienten, die sich einem Eingriff in der abdominalen Chirurgie unterzogen. Die Blutglucose war bei den Typ-2-Diabetikern im perioperativen Verlauf signifikant höher und erreichte in beiden Gruppen ein Maximum nach 2 h ($p < 0,05$). In weiteren 2 Beobachtungsstunden fielen die Blutglucosespiegel wieder ab (Hans et al. 2006). Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen konnte in einer neueren Studie gezeigt werden, dass der Blutzucker nach einmaliger Dexamethasongabe bei Nicht-Diabetikern ansteigt und das Glucocorticoid keinen Einfluss bei Diabetikern hat. Normalerweise müsste davon ausgegangen werden, dass der hyperglykämische Effekt einer Glucocorticoidapplikation bei Diabetikern gesteigert ist (Abdelmalak et al. 2013).

In einer anderen Untersuchung bei stark adipösen Patienten mit gestörter Glucosetoleranz, denen Dexamethason appliziert wurde, zeigen sich im Vergleich zur Placebogruppe deutlich höhere Blutglucosespiegel. Die gestörte Glucosetoleranz scheint in dieser Arbeit eine entscheidende Rolle für die sich entwickelnde Hyperglykämie nach Dexamethasongabe zu spielen. Allerdings haben alle Studienpatienten postoperativ eine Glucoselösung (5 %) verabreicht bekommen, sodass die Messwerte möglicherweise nicht exakt die Stoffwechsellage bzw. die Blutzuckerveränderungen nach Dexamethasongabe abbilden (Nazar et al. 2009). In einer weiteren Arbeit konnten Nazar et al. erneut bestätigen, dass eine Dexamethasongabe im Vergleich zu Placebo zu einer Hyperglykämie führt. Allerdings konnte

der vermutete Einfluss der gestörten Glucosetoleranz nicht bestätigt werden, da der Verlauf des Blutglucosespiegels zwischen Typ-2-Diabetikern und Nicht-Diabetikern keinen signifikanten Unterschied zeigte (Nazar et al. 2011).

Die aktuellste Studie bei Erwachsenen, die den Einfluss einer einmaligen Dexamethasongabe (4 oder 8 mg) auf den perioperativen Blutglucosespiegel untersuchte, konnte keinen Einfluss auf den Blutzucker normalgewichtiger Patienten zeigen. Im perioperativen Verlauf stiegen die Blutglucosespiegel zwar in beiden Gruppen an (Dexamethason vs. Placebo) – eine klinische Relevanz wurde allerdings ausgeschlossen. Ein Unterschied des perioperativen Glucoseanstieges zwischen den Gruppen konnte nicht detektiert werden, sodass diese prospektive randomisierte Studie vorherige Studiendesigns als limitiert beschreibt (Murphy et al. 2014).

Für pädiatrische Patienten liegen bisher keine Arbeiten vor, die den Hauptfokus auf eine Untersuchung der metabolischen Veränderungen nach Dexamethasongabe über einen längeren Zeitraum legen. Im Gegensatz zu den Ergebnissen der vorliegenden Studie konnten perioperative Veränderungen des Blutglucosespiegels als mögliche Folge einer Glucocorticoid-Applikation bisher nicht nachgewiesen werden (Chiaretti et al. 1998; Czarnetzki et al. 2008). Auch die Gründe für die Dexamethasongabe sind in den Studien sehr inhomogen. So untersuchten Czarnetzki et al. die dosisabhängige Reduktion der PONV-Inzidenz und die Notwendigkeit einer postoperativen Schmerztherapie. In der Studie von Chiaretti et al. wurde dagegen die Untersuchung post-traumatischer Hyperglykämien bei kindlichen Kopfverletzungen fokussiert. Die Blutglucosespiegel wurden dabei als Indikatoren für den Schweregrad und die Langzeitfolgen des Traumas benutzt.

In einer Studie von Madan et al. wurde die Effektivität und Sicherheit von verschiedenen Dexamethasondosen untersucht und ebenfalls kein signifikanter Anstieg des Blutzuckers nach 4 Stunden gezeigt (Madan et al. 2005). Ein entscheidender Unterschied zur vorliegenden Studie kann die deutlich kürzere Operations- und Anästhesiedauer sein, deren Länge als mögliche Einflussfaktoren auf den maximalen Blutzucker identifiziert werden konnten und im Weiteren diskutiert wird.

In der pädiatrischen Herzchirurgie wurde ein direkter Zusammenhang zwischen der Entwicklung einer Hyperglykämie am Operationsende und einer intraoperativen Glucocorticoidgabe gezeigt. Dabei entwickelten 52 % der Kinder einen Blutzuckerwert $> 8,3$ mmol/l und weisen damit eine deutlich höhere Hyperglykämiewahrscheinlichkeit gegenüber den Ergebnissen der vorliegenden Studien von 6,4 % auf (Verhoeven et al. 2011). Die Studien lassen sich allerdings nur bedingt vergleichen, da in der Herzchirurgie die Kinder fast ausschließlich Methylprednisolon zu den verschiedensten Zeiten im Verlauf der Operation erhielten. Zusätzlich waren die

Glucocorticoiddosen bei Verhoeven et al. deutlich höher. Für 4 mg Methylprednisolon beträgt die Äquivalenzdosis 0,75 mg Dexamethason. Den Probanden wurde eine Dosis von 30 mg/kg KG appliziert, die einer Dexamethasondosis von 5,6 mg/kg KG entspricht und damit im Vergleich zur vorliegenden Studie 37-fach so hoch ist.

Auch bei gesunden Probanden kommt es aufgrund einer entstehenden Insulinresistenz als Reaktion auf die Dexamethasongabe zu unterschiedlich starken Anstiegen des Blutzuckers (Beard et al. 1984; Derendorf et al. 1993). Der exakte Mechanismus der perioperativen Insulinresistenzen konnte allerdings bisher noch nicht sicher geklärt werden.

Studien, die eine sehr starke hyperglykämische Reaktion beschreiben, haben sehr hohe Dosen (bis zu 80 mg) des Glucocorticoids verwendet und erreichten das Maximum zwischen 8 und 12 Stunden nach der Applikation (Derendorf et al. 1993). Dieser scheinbare Zusammenhang zwischen der Dosis und den pharmakokinetischen Parametern wurde von Rohdewald et al. allerdings widerlegt (Rohdewald et al. 1987).

Die Ursache der glucocorticoid-induzierten Glucoseintoleranz liegt in zahlreichen metabolischen Effekten, die hauptsächlich antagonistisch zum Pankreashormon Insulin wirken und bei längerem Überschuss ein Diabetes-Stadium induzieren können (Lenzen & Bailey, 1984). Glucocorticoide bedingen auch eine Abnahme der peripheren Insulinsensitivität und führen damit verstärkt zu einer Insulinresistenz. Es kommt zu einer Minderung der insulin-sensitiven Glucoseaufnahme in die Zelle und damit zu einer herabgesetzten Verwertung der Glucose. In der Folge steigt die Glucosekonzentration im Plasma (Matsumoto et al. 1996; Rhee et al. 2004; Venkatesan et al. 1996). Bei operativen Eingriffen wirkt zusätzlich zu dieser medikamenteninduzierten Insulinresistenz noch der intraoperative Stress und kann aufgrund des entstehenden Insulinmangels in einer vorübergehenden Form des Diabetes münden (Craig et al. 2009).

In den letzten Jahren hat die Forschung an molekularen Prädiktoren für die Entstehung der Insulinresistenz und des metabolischen Syndroms stetig zugenommen. Als besonders wichtiger Prädiktor ist dabei das Adiponektin in den wissenschaftlichen Fokus gerückt (Hauner, 2005; Kiess et al. 2009). Das von den Adipozyten sezernierte Adiponektin beeinflusst zahlreiche metabolische Prozesse. Das Glucocorticoid Dexamethason hemmt dessen Freisetzung, indem es die Genexpression von Adiponektin in menschlichen Adipozyten reguliert. Damit vermindert es die Insulinsensitivität in der Leber. Es bildet aber auch vermehrt Enzyme der hepatischen Gluconeogenese und vermindert die periphere Glucoseaufnahme im Muskel. Adiponektin spielt somit eine bedeutende Rolle bei der Entstehung der oben beschriebenen glucocorticoid-induzierten Insulinresistenz (Degawa-Yamauchi et al. 2005; de Oliveira et al. 2011; Jang et al. 2008; Swarbrick & Havel, 2008).

Matsumoto et al. zeigten, dass die Effekte der Glucocorticoide auf die Glucosetoleranz dosisabhängig sind und höhere Dosen zu einem höheren perioperativen Blutzuckerspiegel führen (Matsumoto et al. 1996). Diese Annahme konnten Murphy et al. nicht bestätigen, da nach der Applikation von 8 mg Dexamethason keine höheren Blutzuckerspiegel erreicht wurden als nach 4 mg (Murphy et al. 2014). In der vorliegenden Studie erhielten alle Kinder die gleiche gewichtsadaptierte Dosis Dexamethason, sodass eine Aussage über den Zusammenhang von Dexamethasondosis und Höhe des Blutzuckeranstieges nicht möglich ist.

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die Interaktion der Glucocorticoide mit dem Hypothalamus bzw. der Hypophyse. Über eine negative Rückkopplung wird CRH bzw. ACTH bei einem Cortisolüberschuss vermindert sezerniert (Mortensen et al. 2011). Die Applikation des synthetischen Cortisolderivats Dexamethason zeigt ähnlich dem Nebennierenrindenhormon diese verstärkte Sekretionshemmung (McCracken & Poland, 1989).

Es gibt bisher nur zwei Studien, die die Auswirkung von Dexamethason in antiemetischer Dosierung untersucht haben. Dabei konnte gezeigt werden, dass der Cortisolspiegel nach Dexamethasongabe signifikant abfällt und nach ungefähr 24 h das Maximum der Cortisol-suppression erreicht ist (Cowie et al. 2010; Elston et al. 2013). Dieses Phänomen des Cortisolspiegelsabfalls konnte mithilfe der perioperativen Cortisolmessung nach 6 h in der vorliegenden Studie nachgewiesen werden und spiegelt die starke Wirkung von Dexamethason auf die endokrine Stoffwechsellage wider. Je höher die Dexamethasondosis pro Kilogramm Körpergewicht ist (alle Patienten mit einem Körpergewicht über 53 kg erhielten weniger als 0,15 mg/kg KG Dexamethason), desto niedriger ist der Cortisolspiegel zum Zeitpunkt T_{C6}.

Elston et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass es keinen Unterschied des Cortisolspiegels nach 4 bzw. 8 h nach einmaliger Dexamethasongabe zwischen der Placebo- und der Dexamethasongruppe gibt (Elston et al. 2013). So wurde bei der Planung der vorliegenden Studie davon ausgegangen, dass der Cortisolspiegel trotz beschriebener Einflüsse weitere Einblicke in die metabolischen Veränderungen der Patienten geben kann. Aufgrund der starken hemmenden Wirkung von Dexamethason in der vorliegenden Arbeit ist es allerdings schwierig weitere patienten- und operationsbedingte Einflüsse auf den Cortisolspiegel zu definieren. So kann keine zuverlässige Aussage über die tatsächliche Stressreaktion der Probanden auf die Einleitung und den perioperativen Verlauf getroffen werden.

Ein weiterer Beleg für die stark supprimierende Dexamethasonwirkung auf die Nebennierenrinde ist der fehlende Nachweis eines Cortisolspiegelunterschiedes zwischen den Patienten, die postoperativ im Aufwachraum Piritramid benötigten bzw. auf eine Schmerzmedikation verzichten konnten. Von einer gleichen Stressreaktion der Kinder kann

im Normalfall nicht ausgegangen werden, da das Schmerzempfinden individuell sehr unterschiedlich ist und unterschiedliche Dosierungen an Schmerzmitteln notwendig sind, um die Schmerzen zu minimieren.

5.3 Einfluss des Body-Mass-Index auf Blutzucker- und Cortisolspiegel

Die Ergebnisse der aktuellen Studie zeigen einen hohen Anteil übergewichtiger und adipöser Kinder und Jugendlicher (jeweils 14,5 %) am gesamten operierten Kollektiv. Die Prävalenz von Übergewicht entspricht damit der deutschen Gesamtbevölkerung (3- bis 17-jährige Kinder und Jugendliche), wohingegen der Anteil adipöser Kinder in der Gesamtbevölkerung im Vergleich zur aktuellen Studie nur halb so groß ist (Blüher et al. 2011; Kurth & Schaffrath Rosario, 2007). Mit einem Chi-Quadrat-Test konnte statistisch nachgewiesen werden, dass die Adipositasprävalenz im Kindes- und Jugendalter in der vorliegenden Studie signifikant höher ist als in der Gesamtbevölkerung. Eine Erklärung für den hohen Anteil adipöser Kinder im Universitätsklinikum Leipzig AöR könnte sein, dass zahlreiche Eingriffe aus der Kinderorthopädie in die Beobachtungsstudie eingeschlossen wurden. Hier werden spezielle Operationen durchgeführt, die die Komplikationen einer Adipositas verhindern bzw. durch Adipositas induzierte Schäden minimieren sollen. Das Universitätsklinikum Leipzig AöR hat sich als Zentrum für Adipositaserkrankungen auf zahlreiche Verfahren und Eingriffe spezialisiert.

Für die Zuordnung der Kinder und Jugendlichen zu den Gewichtsgruppen wurden die Perzentilen berechnet und der Standard-deviation-Score ermittelt. Verglichen mit einer Abhängigkeitsuntersuchung zwischen Blutglucosespiegel und BMI stellte sich diese Methode als deutlich aussagekräftiger heraus. Bei einem aus Kindern und Jugendlichen bestehenden Patientenkollektiv ist der BMI stark alters- und geschlechtsabhängig, wie in Kapitel 1.3 beschrieben wurde (Kromeyer-Hauschild et al. 2001). Auch die innerhalb der Gewichtsgruppen numerisch ungleich verteilte Anzahl an Studienpatienten verhinderte eine Einteilung und damit einen Vergleich der Gruppen „Übergewicht/Adipositas“ vs. „Normalgewicht“.

Zu den Hauptrisikofaktoren des metabolischen Syndroms zählen vor allem Adipositas und eine gestörte Glucosetoleranz. Dieser Zusammenhang konnte in zahlreichen Studien gezeigt werden, auch wenn die genaue Wechselwirkung zwischen der Vermehrung des Fettgewebes und einer Insulinresistenz bei Kindern bis heute weitgehend unklar ist (Kiess et al. 2009; Sinaiko et al. 2002). Dennoch wird Adipositas als häufigste Ursache für die Entwicklung einer Insulinresistenz und eines Diabetes mellitus bei Kindern und Jugendlichen

beschrieben (Blüher et al. 2011; Caprio, 2002; Lee et al. 2006; Weiss et al. 2005). Es ist somit nicht verwunderlich, dass die Prävalenz der gestörten Glucosetoleranz (ca. 36 % in Europa) bei adipösen Kindern deutlich höher ist als bei normalgewichtigen Kindern (Cali & Caprio, 2008; Wiegand et al. 2004).

Vor allem bei Adipösen kommt es zu einer gesteigerten Mobilisation von freien Fettsäuren aus dem Fettgewebe (Jensen et al. 1989). Die Hyperglykämie entsteht durch eine Substratkonkurrenz, bei der die erhöhte Verfügbarkeit von freien Fettsäuren im Glucose-Fettsäure-Kreis zu einer Suppression der Glucoseoxidation und der Glycolyse führt (Randle et al. 1963; Venkatesan et al. 1996).

Ausgehend von der Annahme, dass Adipositas mit einer gestörten Glucosetoleranz und einer vermehrten, die Glucoseverwertung störende Mobilisation freier Fettsäuren assoziiert ist, sollte mit der vorliegenden Studie untersucht werden, ob es nach einer intraoperativen Dexamethasongabe zu einem Unterschied des Glucosemetabolismus zwischen normalgewichtigen und adipösen Kindern kommt. Da bereits bei einem Drittel der übergewichtigen und adipösen Kinder und bei der Hälfte adipöser Jugendlicher erste Zeichen für eine Insulinresistenz nachgewiesen werden können, wurde in der vorliegenden Arbeit angenommen, dass der Blutzucker besonders bei adipösen Kindern nach Dexamethasongabe ansteigt (Blüher et al. 2011; D'Adamo et al. 2011; Lee et al. 2006; Weiss et al. 2005). Die Annahme, dass Patienten mit Diabetes mellitus, metabolischem Syndrom und vorbestehender Insulinresistenz (z.B. bedingt durch Adipositas) eher eine perioperative Hyperglykämie entwickeln (Akhtar et al. 2010), bildet eine wichtige Grundlage für die Durchführung der vorliegenden Studie. Körner et al. konnten zeigen, dass 12,6 % der übergewichtigen bzw. adipösen Kinder bereits einen abnormalen Glucosemetabolismus haben und die Verbesserung des Blutzuckerspiegels abhängig von der Reduktion des BMI ist (Körner et al. 2013).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass kein Zusammenhang zwischen dem BMI-SDS und dem maximalen Blutzucker existiert und damit keine Abhängigkeit der perioperativen Blutzuckerveränderungen nach Dexamethasongabe und dem Körpergewicht nachgewiesen werden kann. Dieser erstmals in der Kinderanästhesie untersuchte Zusammenhang steht allerdings den Ergebnissen aus Erwachsenenstudien entgegen. Hans et al. konnten mit ihrer Arbeit einen Zusammenhang zwischen dem maximalen Blutglucosespiegel nach Dexamethasongabe und dem BMI nachweisen ($r = 0,46$) und identifizierten damit Adipositas als bestimmenden Faktor für die hyperglykämische Reaktion während einer Operation. Der Unterschied zur vorliegenden Studie könnte in der Auswahl des Patientenkollektivs begründet sein. So wurden in der Erwachsenenstudie hauptsächlich

Patienten mit einem sehr hohen BMI operiert und mehr als 50 % unterzogen sich einem großen bariatrischen Eingriff. Weiterhin wurden die Patienten der beiden Gruppen „Diabetes“ und „Nicht-Diabetes“ in der gleichen Regressionsanalyse untersucht und somit ein künstlicher Trend erzeugt (Hans et al. 2006). Die nachgewiesenen höheren Body-Mass-Indices bei Diabetikern könnten somit die leichtere Änderung der Blutglucose aufgrund ihrer gestörten Glucosetoleranz erklären (Schricker & Carvalho, 2006).

Auch Eberhart et al. vermuten einen Einfluss des BMI auf eine sich entwickelnde Hyperglykämie nach Dexamethaongabe, da hyperglykämische Patienten schwerer waren. Allerdings führte die Glucocorticoidapplikation nicht zu einer verstärkten Freisetzung von freien Fettsäuren, die die periphere Glucoseverwertung hemmen und normalerweise bei stressigen Ereignissen/Operationen erhöht sind (Eberhart et al. 2011a).

Nazar et al. untersuchten ebenfalls stark übergewichtige Patienten mit gestörter Glucosetoleranz und stellten eine hyperglykämische Reaktion fest. Diese Studie lässt aber keine unmittelbare Untersuchung des Zusammenhangs zwischen BMI und Blutglucosespiegel zu (Nazar et al. 2009).

Als Ursache für den fehlenden Einfluss des BMI-SDS auf den Blutzuckeranstieg in der hier vorliegenden Studie kann vermutet werden, dass im Kindesalter die Stoffwechsellage und Glucosetoleranz auch bei hohen BMI-SDS-Werten noch nicht ausreichend stark verändert ist, dass ein deutlicher Effekt gemessen werden kann. Es werden daher weitere Studien folgen müssen, um die perioperativen Stoffwechselvorgänge bei Kindern besser zu verstehen.

Der HbA_{1c}-Wert ist ein weiterer wichtiger Parameter für die Bestimmung eines gestörten Glucosemetabolismus und spiegelt den Blutzuckerverlauf der letzten 2 bis 3 Monate wider (Goldstein, 2010). Bei Kindern mit gesunder Stoffwechsellage liegt der Grenzwert bei 6,05 % (Richtlinie der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Diabetologie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft). In der vorliegenden Arbeit wurde dieser Wert von keinem Probanden überschritten, sodass eine länger bestehende Hyperglykämie und damit eine bestehende Störung im Glucosestoffwechsel mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann. Auch der in der Literatur vermutete Zusammenhang zwischen dem HbA_{1c}-Wert und bestehendem Übergewicht (Jansen et al. 2009; Saaddine et al. 2002) konnte in der aktuellen Arbeit nicht bestätigt werden. Es besteht weder ein Unterschied zwischen adipösen und normalgewichtigen Kindern und Jugendlichen, noch eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem BMI-SDS und dem HbA_{1c}-Wert ($r = 0,068$).

Der Einfluss des Gewichts bzw. des BMI auf den Cortisolspiegel wird in der Literatur sehr kontrovers diskutiert. Untersuchungen zeigen, dass adipöse Erwachsene neben einer verstärkten Reaktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse normales

zirkulierendes Cortisol aufweisen und ebenfalls adäquat mit einer Verminderung der Cortisolproduktion nach Dexamethasongabe reagieren (Weber et al. 2008). Bei adipösen Patienten mit einer bestehenden Akkumulation viszeralen Fetts kann eine erhöhte Cortisolsekretion nachgewiesen werden (Marin et al. 1992). Bei Kindern konnte kein signifikanter Unterschied der Cortisolkonzentrationen im Speichel oder der zirkadianen Rhythmik zwischen gesunden und adipösen Kindern nachgewiesen werden (Trilck et al. 2005).

Die Abhängigkeit des Ausgangswertes des Cortisols vom Gewicht ($r_s = 0,26$) in der aktuellen Observationsstudie bestätigen die Arbeiten von Kiess et al. und Trilck et al. (Kiess et al. 1995; Trilck et al. 2005). Im Gegensatz dazu konnten Törnhome et al. diese Abhängigkeit nicht nachweisen (Törnhome & Alfven, 2006). Ein Zusammenhang mit dem BMI-SDS und dem Unterschied zwischen den Gewichtsgruppen „Adipositas“ und „Normalgewicht“ konnte in der vorliegenden Arbeit allerdings nicht gezeigt werden.

5.4 Weitere Einflüsse auf die metabolische und endokrine Antwort

Die metabolische und endokrine Antwort hängt von sehr vielen Faktoren ab, die auf unterschiedlichste Art und Weise den perioperativen Verlauf des Blutzuckerspiegels beeinflussen. Diese zahlreichen Faktoren müssen ergänzend zum Einfluss von Dexamethason betrachtet werden, um die Bedeutung der Auswirkungen einer intraoperativen Dexamethasongabe auf den Blutzuckerspiegel evaluieren zu können.

5.4.1 Operationsabhängige Einflussfaktoren

In direktem Zusammenhang zu einer metabolischen und endokrinen Antwort stehen prä- und perioperative Stresssituationen, denen die Patienten im Rahmen einer Operation ausgesetzt sind. Dabei beeinflussen chirurgische Eingriffe und Operationen die Substratverwertung und den Intermediärstoffwechsel. Bower et al. zeigten in einem Review-Artikel die deutlichen Blutzuckeranstiege bei chirurgischen Eingriffen bereits mit Beginn der Anästhesieeinleitung (Bower et al. 2010).

Unter perioperativen Bedingungen und dem damit verbundenen Anstieg der gegenregulierenden Hormone kommt es zu einer deutlich verstärkten hepatischen Gluconeogenese (Dahn et al. 1995; Gump et al. 1975). Als weitere Folge wird die postoperative Verschiebung in Richtung des Fettstoffwechsels beschrieben, die eine verminderte Glucoseverwertung bedingt (McHoney et al. 2009).

Das in den β -Zellen des Pankreas gebildete Insulin ist das einzige Hormon, dass erhöhte Blutglucosespiegel wieder auf normale Konzentrationen senken kann (Rybicka et al. 2011). Die sogenannten „Anti-Insulin-Hormone“ Cortisol, Glucagon und die Catecholamine wirken

dabei synergistisch und steigern die hepatische Glucoseproduktion. Die beiden letzteren steigern zusätzlich die Glycogenolyse, um dem Organismus Glucose zur Verfügung zu stellen (Frankenhaeuser, 1971; Schricker et al. 1996). Allerdings sind sie bei einem Mangel des Glucocorticoids stark in ihrer Wirkung eingeschränkt (McMahon et al. 1988). Cortisol hingegen steigert die Proteolyse, damit Aminosäuren als Substrate für die Gluconeogenese bereitgestellt werden können (Weissman, 1990).

Aber auch unter den Hormonen selbst bestehen Regelmechanismen, die stets eine adäquate Stressantwort gewährleisten. So wird die Wirkung der Catecholamine durch das Glucocorticoid Cortisol gefördert und beide „Stresshormone“ stimulieren die Glucagon-Synthese (Wise et al. 1973). Die zirkulierenden Catecholamine sind allerdings nicht nur potente Stimulatoren der Gluconeogenese, sondern führen auch zu einer peripheren Insulinresistenz und hemmen die Insulinfreisetzung (Deibert & De Fronzo, 1980). Diese hormonellen und metabolischen Veränderungen und die damit verbundenen vielfältigen Antworten auf Stress können Ursache für eine Hyperglykämie sein. Allerdings sind diese zahlreichen Stoffwechselvorgänge von Patient zu Patient unterschiedlich und damit nur schwierig vergleichbar.

Die Blutglucose ist dabei ein zuverlässiger Stressparameter im menschlichen Körper. Die möglichen Einflüsse, die zu einer Hyperglykämie führen, wirken auf den bereits erwähnten Kohlenhydratstoffwechsel und können in zwei Gruppen eingeteilt werden: Faktoren, die die endogene hepatische Glucoseproduktion steigern und die durch eine Insulinresistenz zu einer schlechteren Verwertung der endogenen und exogenen Kohlenhydrate führen (Armario et al. 1996; Jahoor et al. 1986; Weissman, 1990). Daraus resultierend bezeichneten bereits Evans et al. im Jahr 1951 die sich entwickelnde Stoffwechsellage als „Pseudodiabetes“ (Evans & Butterfield, 1951). Der initiale Anstieg des Blutzuckerspiegels nach einer Verletzung ist durch eine relativ schnelle Mobilisation des Leberglycogens bedingt. Nach der Erschöpfung dieser Glycogenvorräte wird die Hyperglykämie aufgrund der verstärkten Gluconeogenese weiter aufrecht erhalten (Weissman, 1990).

Im Rahmen eines operativen Eingriffs kommt es zu zahlreichen Situationen, denen der Organismus gesunder Patienten im Alltag nicht ausgesetzt ist, aber trotzdem eine adäquate Reaktion zur Anpassung an selbige bereit hält. Ein besonderer Zustand vor der Operation ist die lange Nüchternheit, die einen nachweislichen Einfluss auf das Insulin und damit auf den Blutzuckerspiegel hat. Die postoperative Insulinresistenz wird bei verlängerter präoperativer Nüchternheit verstärkt, sodass die postoperative metabolische Antwort dadurch leicht beeinflussbar ist (Ljungqvist et al. 1994; Nygren et al. 1998a; Nygren et al. 1998b). Mit verlängerter Dauer der Nüchternheit nimmt der prozentuale Anteil der Gluconeogenese

stetig zu, sodass nach extremen Fasten die Glucose fast ausschließlich durch hepatische Gluconeogenese bereit gestellt wird (Chandramouli et al. 1997; Rothman et al. 1991). In der vorliegenden Arbeit dienten die altersabhängigen Empfehlungen der DGAI 2004 als Grundlage für die Einhaltung der präoperativen Nüchternzeit. Alle Patienten (älter als 1 Jahr) mussten ab 6 Stunden vor der Operation auf feste Nahrung und ab 2 Stunden vorher auf klare Flüssigkeiten verzichten (Lampert et al. 2007). Diese Richtlinien wurden bei allen Kindern standardisiert angewendet, sodass der Einfluss der Nüchternzeit auf metabolische Veränderungen innerhalb der Studienpopulation vergleichbar war.

In einer Übersichtsarbeit konnten Strauss et al. zusammenfassen, dass die intraoperative Stressantwort und das Outcome der Operation stark von der Narkosetiefe abhängig sind (Strauss & Giest, 2003). So zeigen Catecholamine und andere Stresshormone bei einer sehr niedrigen Dosis des Opioids Fentanyl einen starken Anstieg, wohingegen sehr hohe Dosen einen Anstieg verhindern können (Duncan et al. 2000; Stanley et al. 1980; Sun et al. 1997b)). Propofol und Opioide senken die endokrine Stressantwort, sodass tiefere Narkoselevel die Stressreaktion auf die Operation mildern (Akhtar et al. 2010). Damit dieser Stressfaktor bei allen Studienpatienten vergleichbar ist und somit eine verschiedene Stressantwort aufgrund unterschiedlicher Narkosetiefe verhindert wird, wurde ein BIS-Monitoring als objektive Methode zur Beurteilung der Narkosetiefe durchgeführt (Sadhasivam et al. 2006) und der Zielwert auf 35-40 festgelegt.

Zwischen der Anästhesietechnik zur Durchführung der Narkose bei operativen Eingriffen und der metabolischen bzw. endokrinen Reaktion des Organismus besteht ebenfalls ein deutlicher Zusammenhang. So konnten in zahlreichen Studien unterschiedliche Einflüsse auf den Stoffwechsel in Abhängigkeit von der Anästhesietechnik nachgewiesen werden (Schricker et al. 1998). Der Vorteil der vorliegenden Studie ist eine standardisierte Narkosetechnik bei allen Kindern und Jugendlichen, um diese Unterschiede der metabolischen Reaktion zu minimieren. Alle Probanden erhielten eine TIVA, bei der das verwendete Hypnotikum Propofol für eine stressarme Anästhesie bekannt ist. Es unterdrückt die intraoperative endokrine Stressantwort und verringert damit einen Anstieg des Blutzuckerspiegels (Martin et al. 1997; Schricker et al. 2000).

Volatile Anästhetika hingegen können eine Stressantwort nicht verhindern, sodass neben einer verringerten Glucoseverwertung auch die Glucoseproduktion um bis zu 30 % gesteigert ist (Geisser et al. 2003). Die Inhalationsanästhetika führen zu einer Glucose-Intoleranz und damit zu einem erhöhten Blutzuckerspiegel aufgrund einer Hemmung der Insulinsekretion und einer Steigerung der hepatischen Glucoseproduktion (Desborough et al. 1998; Iwasaka et al. 1996; Saho et al. 1997). Es konnte aber auch nachgewiesen werden, dass der Anstieg

der Plasmaglukose während einer Anästhesie mit volatilen Anästhetika ohne den Stimulus „Operation“ auf einer gesteigerten Glucoseproduktion beruht (Diltoer & Camu, 1988; Oyama et al. 1975). In den aktuellen Studien, die bei Erwachsenen einen signifikanten Anstieg des Blutzuckerspiegels nach Dexamethasongabe nachweisen konnten, wurden ebenfalls Inhalationsanästhetika zur Narkose verwendet (Eberhart et al. 2011a; Hans et al. 2006; Lukins & Manninen, 2005; Pasternak et al. 2004; Yared et al. 2000). Dieser Sachverhalt lässt einen Einfluss der Anästhesietechnik auf den perioperativen Verlauf des Blutzuckers als möglich erscheinen.

Neben der einheitlichen Anästhesietechnik, wurde in der vorliegenden Studie Fentanyl als standardisiertes Opioid für alle Studienpatienten gewählt. In hohen Dosen kann es hormonelle und metabolische Reaktionen verzögern bzw. reduzieren (Giesecke et al. 1988; Stanley et al. 1980; Walsh et al. 1981). In zahlreichen kinderanästhesiologischen Studien wurde nachgewiesen, dass Fentanyl in niedrigen Dosen (vergleichbar mit der vorliegenden Studie) eine Stressantwort in viel geringerem Maße verhindern kann, als es mit hohen Dosen (bis zu 100 µg/kg KG) möglich ist (Bell et al. 2004; Duncan et al. 2000; Sun et al. 1997b). Die Opioidgabe als möglicher Einflussfaktor auf den Stoffwechsel kann somit in der aktuellen Observationsstudie vernachlässigt werden.

Ein Zusammenhang zwischen dem Anstieg des Blutzuckerspiegels und der Operationsdauer konnte mit einer mittleren positiven Korrelation in der vorliegenden Studie nachgewiesen werden ($r = 0,311$). Dies bestätigt die Annahmen, dass die mit der längeren Operationsdauer verbundene intensivere Stressantwort den Blutzucker beeinflusst (Lukins & Manninen, 2005). In der vorliegenden Studie konnte der höchste Blutzuckerspiegel unter allen Probanden (9,1 mmol/l) bei dem Kind mit der längsten Operationsdauer gemessen werden (237 Minuten). Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen behaupten Schricker et al., dass die Länge des Eingriffs zwar mit der endogenen Glucoseproduktion korreliert, aber keinen Zusammenhang zur postoperativen Erhöhung der Plasmaglukose zeigt (Schricker et al. 1999). In weiteren Studien muss somit das in der Studie errechnete Regressionsmodell evaluiert und der genaue Einfluss der Operationsdauer auf den Blutzuckeranstieg untersucht werden.

Die Analgesietechnik (Opioide, nicht-steroidale antiinflammatorische Medikamente, epidurale Techniken) zur postoperativen Schmerzkontrolle kann ebenfalls einen Einfluss auf den Glucosemetabolismus haben (Kehlet & Holte, 2001). Wenn die Patienten gut eingestellt sind und starke Schmerzen verhindert werden können, kommt es zu weniger postoperativem Stress und damit zu einer geringeren metabolischen Reaktion. In der vorliegenden Studie

wurde ein sehr ausführliches Schmerztherapiekonzept verfolgt, um eine Stressreaktion der Kinder zu minimieren bzw. zu vermeiden. So erhielten alle Kinder intraoperativ Dexamethason mit einer guten analgetischen Wirkung (Hval et al. 2007; Kardash et al. 2008) und intraoperativ Fentanyl bei Bedarf. Zusätzlich wurde bei einem Großteil der Kinder überlappend am Operationsende Metamizol, sowie postoperativ im Aufwachraum das Opioidanalgetikum Piritramid bei Bedarf appliziert. Die wirksame und erfolgreiche Schmerztherapie in der aktuellen Arbeit konnte durch die visuelle Analogskala validiert werden. Dabei gaben 73 % einem VAS-Score ≤ 5 für einen leichten bis mittleren Schmerz an.

Erheblicher Stress kann - neben großen Verletzungen im Rahmen von Operationen und Unfällen - auch durch angstausslösende Situationen und dem damit verbundenen psychologischen Stress bedingt sein. Die Krankenhausaufnahme und die Angst vor der Operation führen zu einem nachweislichen Anstieg der Catecholamine. Das Verlassen des gewohnten Umfeldes führt zu Stress und kann somit den Glucosestoffwechsel beeinflussen (Tolson et al. 1965). Auch der aufregende Transport von der Station in den Aufwachraum und die Ungewissheit während des Wartens sind mögliche Faktoren, die den Blutzuckerspiegel anheben (Allison et al. 1969). Möglicherweise wäre der perioperative Anstieg des Blutzuckers ohne diesen psychologischen Stress vor dem Eingriff noch deutlicher gewesen.

Der Abfall des Blutzuckerspiegels innerhalb der ersten Stunde nach der Dexamethasongabe bleibt unklar. Möglicherweise ist er Indiz dafür, dass der bereits erwähnte präoperative psychologische Stress der Patienten z.B. in Form einer ängstlichen Erwartung der Operation im Aufwachraum vielleicht zu erhöhten präoperativen Blutzuckerwerten führt. Innerhalb der ersten Stunde nach der Einleitung kommt es dann zu einer Stressreduzierung und damit zu einem Blutzuckerabfall bzw. einer Normalisierung der Blutglucose. Der Beginn des intraoperativen Operationsstresses in Kombination mit der Wirkungsentfaltung von Dexamethason kann möglicherweise anschließend zu einem perioperativen Anstieg des Blutzuckerspiegels führen.

5.4.2 Patientenabhängige Einflussfaktoren

Weitere mögliche Einflüsse, die im Gegensatz zu den stressigen Umständen bei einer Operation in jedem Patienten individuell sind, müssen ebenfalls berücksichtigt werden.

Die bestehende Abhängigkeit zwischen dem Alter und der metabolischen Reaktionen auf einen chirurgischen Eingriff konnte in Studien gezeigt werden (Desai et al. 1989). Diese Veränderungen wurden allerdings bei sehr jungen Patienten und bei Patienten bis ins hohe

Alter beobachtet und verglichen. In der vorliegenden Studie konnte dieser Einfluss des Alters nicht gezeigt werden. Es ist keine Korrelation zwischen dem Alter und dem maximal erreichten Blutzuckerspiegel bzw. der Blutzuckeränderung erkennbar. Im Gegensatz dazu zeigt ein Korrelationskoeffizient von 0,266, dass mit zunehmendem Alter der Nüchternglucosewert (T_{B0}) der Patienten zunimmt. Aus der Literatur ist bekannt, dass bei Kindern bis zum 18. Lebensjahr während der Pubertät die Insulinsensitivität abnimmt und diese Entwicklungsphase mit einem gestörten Insulin-stimulierten Glucosemetabolismus assoziiert ist. Die Pubertät ist durch eine physiologische Insulinresistenz gekennzeichnet, die sich aufgrund einer verminderten Glucoseaufnahme und einer erhöhten Fettsäureoxidation entwickelt. Präpubertäre Kinder und postpubertäre junge Erwachsene zeigen eine deutlich bessere Insulinsensitivität (Venkatesan et al. 1996; Arslanian & Kalhan, 1994; D'Adamo et al. 2011). Um einen Anhaltspunkt für eine gestörte Glucosetoleranz im Vorfeld zu bekommen, hätten die Kinder den Tanner-Stadien I-IV (präpubertär vs. pubertär) zugeordnet werden müssen. So zeigt das Tanner-Stadium I einen deutlich niedrigeren Insulinresistenz-Index und einen höheren Insulinsensitivitäts-Index als Tanner II-IV. Beide Indices dienen als gute Prädiktoren für den Nachweis einer gestörten Glucosetoleranz (Wiegand et al. 2004).

Auch der HbA_{1C} -Wert erreicht im Alter von 10-14 Jahren die höchsten Messwerte, sodass bei diesen Kindern kontinuierlich erhöhte Blutzucker vorliegen müssen (Saaddine et al. 2002). Dieser Häufigkeitsgipfel und ein statistischer Zusammenhang zwischen Alter und dem HbA_{1C} -Wert konnte in der aktuellen Studie nicht gezeigt werden.

Hans et al. identifizierten bei Erwachsenen den HbA_{1C} -Wert als einen bestimmenden Faktor für die perioperative Blutzuckerkonzentration bei Nicht-Diabetikern und Typ-2-Diabetikern ($r = 0,49$). Dieser Einfluss wurde allerdings bei beiden Gruppen ungetrennt voneinander untersucht, sodass vermutlich ein künstlicher Trend erreicht wurde (Hans et al. 2006). Die Kinder der aktuellen Untersuchung, deren HbA_{1C} -Werte zwischen 4,4 und 5,7 in einem sehr kleinen Bereich liegen, zeigen Normalwerte und keinen signifikanten Einfluss auf den Anstieg des Blutzuckers.

Aus der Literatur ist bekannt, dass neben dem Alter auch das Geschlecht einen Einfluss auf den Glucosemetabolismus hat. Das Auftreten einer Insulinresistenz unterscheidet sich zwischen den Geschlechtern und kommt bei Mädchen häufiger vor (Lee et al. 2006; Moran et al. 1999). In der vorliegenden Studie konnte keine Abhängigkeit zwischen dem Geschlecht und dem Nüchternglucosewert als Parameter für den Glucosemetabolismus nachgewiesen werden. Allerdings wurden auch keine weiteren prädiktiven Parameter (fasting insulin level, homeostasis model assessment for insulin resistance HOMA-IR, quantitative insulin-sensitivity check index QUICKI) für die Diagnose einer bestehenden Insulinresistenz bestimmt.

Der Ausgangswert des Blutzuckers korreliert in der vorliegenden Studie mittelgradig ($r = 0,264$) mit dem maximal erreichten Blutzuckerspiegel im perioperativen Verlauf. Auch wenn der Blutzucker möglicherweise von der präoperativen Stresssituation abhängt, kann das Regressionsmodell dennoch in der Zukunft eine klinische Relevanz bekommen. Sollte in weiteren kinderanästhesiologischen Studien gezeigt werden, dass bei Kindern zur Verbesserung des Outcomes ein bestimmter Blutzuckerwert nicht überschritten werden darf, können die berechneten Modelle als Grundlage genommen werden, um anhand der zu Operationsbeginn gemessenen Blutglucose und der geplanten Operationsdauer einen zu erwartenden maximalen Blutzucker zu berechnen.

5.4.3 Physiologische Einflussfaktoren

Neben der zirkadianen Rhythmik kann das sogenannte „Dawn-Phänomen“ einen Einfluss auf den Blutglucosespiegel haben. Dabei steht dieser physiologische Blutzuckeranstieg im engen Zusammenhang zum Biorhythmus. Das „Dawn-Phänomen“ wird durch einen natürlichen Abfall der Insulinsekretion zwischen 3 und 5 Uhr hervorgerufen. Die Ursache für die Steigerung des Insulinbedarfs ist nicht bekannt, hängt aber unmittelbar mit einer gesteigerten Produktion der kontrainsulinären Hormone wie z.B. Cortisol zusammen. Dabei wird vermutet, dass der nächtliche Cortisolanstieg das komplexe Zusammenwirken zwischen Hormonsekretion, Gewebefaktoren und Substratverfügbarkeit reguliert und somit die normale Glucosetoleranz aufrecht erhält (Dinneen et al. 1993; Rybicka et al. 2011). Das Resultat der Interaktion dieser Prozesse ist ein morgendlicher Blutzuckeranstieg. Da dieses Phänomen bei jedem Menschen unterschiedlich auftreten kann, muss es im Zusammenhang mit der aktuellen Studie ebenfalls als möglicher Einflussfaktor berücksichtigt werden, der die Nüchtern-Blutglucosewerte der Patienten beeinflussen kann. Im Gegensatz zu zahlreichen anderen Faktoren kann das Studiendesign diesen physiologischen Einfluss kaum verhindern bzw. minimieren. Dieser morgendliche Anstieg der Plasmaglucoese wird bei Nichtdiabetikern mit normaler Insulinsekretion meist mit einem zusätzlichen „Insulinstoß“ kompensiert. Bei Diabetikern, die in der aktuellen Studie bereits im Vorfeld ausgeschlossen wurden, kann dies eine deutlich größere Herausforderung darstellen.

5.5 Cortisol als wichtiges „Stresshormon“

Zusätzlich zum Blutzuckerspiegel und dessen perioperativen Veränderungen wurde der Cortisolspiegel gemessen. Mit diesem weiteren Parameter soll die perioperative Stresssituation eingeschätzt und der tatsächliche Einfluss von Dexamethason im Zusammenhang dieser außergewöhnlichen Operationssituation besser beurteilt werden.

Aber auch potentielle Abhängigkeiten zwischen den beiden Parametern „Blutglucosespiegel“ und „Cortisolspiegel“ können besser untersucht werden.

Bei der vorliegenden Studie wurde sich für eine Messung der Cortisolkonzentrationen aus dem Speichel entschieden (Salivette®), da diese Methode bereits sehr gut für die Cortisolmessung etabliert ist (Kirschbaum et al. 1997; Törnhaage, 2002) und als zuverlässiges und geeignetes diagnostisches Verfahren bei Kindern evaluiert wurde (Gröschl et al. 2003; Kiess et al. 1995). Gegenüber der Hormonbestimmung aus dem Serum weist diese Methode zahlreiche Vorteile auf. Deshalb wird der Speichel in der Literatur häufig als „diagnostische Flüssigkeit der Zukunft“ bezeichnet. Als zuverlässiges, stressfreies und nicht-invasives Diagnostikverfahren erhöht es nicht nur die Compliance der zumeist ängstlichen und verunsicherten Kinder, sondern verhindert auch einen möglichen Anstieg der Cortisolspiegel durch die Angst vor der Venenpunktion (Meeran et al. 1993; Touitou et al. 2009; Trilck et al. 2005).

Die Literatur zeigt, dass die Cortisolkonzentration im Speichel mit der Konzentration des freien Cortisols im Plasma sehr gut korreliert, da das Hormon frei aus dem Plasma in die Speicheldrüse diffundiert (Gozansky et al. 2005; Laudat et al. 1988; Woodside et al. 1991). Es konnte ebenso gezeigt werden, dass die Cortisolkonzentration nicht von der Geschwindigkeit des Speichelflusses und dem produzierten Speichelvolumen abhängt (Vining et al. 1983). Damit führen die unterschiedlichen Speichelmengen der Kinder, die von der Salivette® absorbiert wurden, nicht zu Ungenauigkeiten der daraus zu bestimmenden Cortisolkonzentration. Ein weiterer Vorteil ist, dass die Speichelprobe in der Salivette® bei Umgebungstemperatur gelagert und später an das Labor weitergeleitet werden konnte, da das Cortisol in ungefrorenen Speichelproben über kürzere Zeiträume (< 6 Monate) stabil ist (Neu et al. 2007).

Das Hormon Cortisol ist allerdings auch ein sehr anfälliger Parameter, der von vielen Umständen und einer Vielzahl von Faktoren leicht zu beeinflussen ist. Diese individuelle Variabilität des Cortisolspiegels konnte bisher in zahlreichen Studien nachgewiesen werden (Rains et al. 2009; Törnhaage, 2002; Tzortzi et al. 2009). Die große Standardabweichung und die vielen Extrem- bzw. Ausreißerwerte in der vorliegenden Studie bestätigen die beschriebenen Anfälligkeiten der Hormonspiegel. Dabei konnten die Daten von 12 Patienten nicht in die Auswertung aufgenommen werden. Die Messwerte zeigen, dass der Cortisolspiegel nicht nur starken Schwankungen zwischen den Studienteilnehmern unterliegt, sondern auch innerhalb der Doppelbestimmung der jeweiligen Patienten. Es ist nicht sicher, ob die Ursache für die sehr geringe Genauigkeit eine ungenaue Messung oder ein starkes Schwanken der Cortisolkonzentration im Speichel ist. Aufgrund dieser starken Schwankungen können vor allem zum Zeitpunkt T_{C1} keine exakten Rückschlüsse auf die

individuelle Stressreaktion und die tatsächliche Wirkung von Dexamethason auf den Stoffwechsel gezogen werden. Es können somit mehrere Varianten des gleichbleibenden Cortisolspiegels auch eine Stunde nach Dexamethasongabe in Betracht kommen. Zum einen scheint diese Konstanz ein statistisches Phänomen zu sein, da eine Hälfte der Patienten einen Anstieg und die andere Hälfte einen Cortisolspiegelabfall von T_{C0} zu T_{C1} zeigt und somit im Mittel keine Veränderung zu sehen ist. Weiterhin können die gleichbleibenden Cortisolwerte für eine tiefe Narkose bzw. eine stressfreie Einleitung stehen, unter der Annahme, dass Dexamethason nach 1 Stunde noch nicht in ausreichender und wirksamer Menge angeflutet ist. Im Gegensatz dazu kann allerdings auch ein starker intraoperativer Stress entstanden sein, der der supprimierenden Wirkung von Dexamethason entgegentwirkte. Im Normalfall wird die Zeit auf 15-30 Minuten geschätzt, in der der Körper auf ein stressiges Ereignis reagiert und ein starker Anstieg des Cortisolwertes im Serum nachweisbar ist. Im Speichel ist dieser Anstieg ungefähr zwei Minuten später zu sehen (Hanrahan et al. 2006). Die Stressreaktion der Patienten wäre damit suffizient genug, um den durch das potente Glucocorticoid ausgelösten Abfall der Cortisolsekretion zu hemmen. Cowie et al. konnten fünf Stunden nach Dexamethasongabe noch keine Verminderung des Cortisolspiegels messen (Cowie et al. 2010). Im Normalfall ist bei nicht-gestressten Personen nach vier Stunden eine Sekretionshemmung von mehr als 75 % zu beobachten (Shilo & Rosler, 1995). Rains et al. sind allerdings der Meinung, dass die Narkoseeinleitung nicht der Grund für die steigenden perioperativen Werte sein kann (Rains et al. 2009). Als mögliche Einflussfaktoren bzw. Einschränkungen einer zuverlässigen Diagnostik werden die Viskosität der Speichelprobe, die bei jedem Kind unterschiedlich ist und mögliche Kreuzreaktivitäten durch die inaktivierte Form „Cortison“ vermutet. Weiterhin wird spekuliert, dass Mundbakterien einen Einfluss auf das Cortisol haben (Whembolua et al. 2006). Ein Einfluss durch die Nahrungsaufnahme und das Zähneputzen konnte nicht nachgewiesen werden (Gröschl et al. 2001).

Operationen und perioperativer Stress gehören zu den bedeutendsten Stimulatoren der CRH- und Cortisolfreisetzung. Die Stressantwort des Körpers wird durch das Gehirn über die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinde vermittelt. Dabei steigt der Cortisolspiegel bei chirurgischer Stimulation sehr schnell an und erhöhte Konzentrationen können im Plasma bereits innerhalb von Minuten nach Operationsbeginn gemessen werden (Blackburn, 2011; Traynor & Hall, 1981). Das Ausmaß der hormonellen Antwort ist dabei auch vom Schweregrad der Operation und des damit verbundenen chirurgischen Stresses abhängig (Chernow et al. 1987; Schricker et al. 1996). Auch bei Kindern konnte ein signifikanter Anstieg der Cortisolspiegel als Reaktion auf den chirurgischen Eingriff gezeigt werden (Fredrikson et al. 1992).

Der Verlauf der Cortisolspiegel in der vorliegenden Observationsstudie kann diesen Einfluss bekräftigen. Ohne den Stimulus „Operation“ zu Beginn der Messung zeigen die gemessenen „Stressparameter“ Blutzucker und Cortisol eine sehr hohe Korrelation ($r_s = 0,512$) und damit eine weitestgehend ausgeglichene Homöostase. Sechs Stunden nach Dexamethasongabe ist dieser Zusammenhang nicht mehr vorhanden. Somit kann davon ausgegangen werden, dass der operative Eingriff erhebliche Auswirkungen auf die endokrine und metabolische Antwort hat. Der aufgetretene Stress verschiebt damit das unter normalen Bedingungen bestehende Gleichgewicht. Mit dieser Behauptung kann allerdings nicht sicher beschrieben werden, welchen Anteil die Dexamethasongabe an der Korrelationsänderung und damit der metabolischen und endokrinen Veränderung hat.

Unter einer Allgemeinanästhesie ohne chirurgischen Eingriff (z.B. bei einer diagnostischen Bildgebung) kommt es bei Kindern dagegen nicht zu einem Cortisolspiegelanstieg. Die Anästhesiedauer und -technik spielen als Stimulus für die Cortisolproduktion eine untergeordnete Rolle (Fredrikson et al. 1992; Rains et al. 2009).

Im Rahmen der aktuellen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass zwischen der Anästhesie- bzw. Operationsdauer und der perioperativen Veränderung des Cortisolspiegels kein Zusammenhang besteht. Der Cortisolspiegel zum Zeitpunkt T_{C6} lässt allerdings einen Zusammenhang mit der Dauer des Eingriffs vermuten.

Die Psyche darf bei der Entstehung von Stress keinesfalls außer Acht gelassen werden. So führen stressvolle und angstprovozierende Situationen innerhalb kürzester Zeit ebenfalls zu einem Anstieg der Cortisolkonzentration im Speichel (Stahl & Dörner, 1982; Wolf et al. 2001). Mit der Verwendung der stressfreien Diagnostik aus dem Speichel konnte der sehr bedeutende Stimulus „Blutentnahme“ ausgeschlossen und somit die Stressreaktion um diesen Faktor minimiert werden. Aber auch präoperative Ängste und der Transport zum Operationssaal können erheblichen Stress bedingen und die Cortisolspiegel steigern (Bergmann et al. 2001).

Neben stressbedingten Einflüssen zeigt auch das Alter ($r_s = 0,29$) eine Korrelation mit dem Cortisolspiegel. In der Literatur wird darüber hinaus ein Einfluss des Pubertätsstadiums beschrieben. Bei Kindern, die sich bereits in der Pubertät befinden, konnten deutlich höhere Cortisolwerte gemessen werden, die vermutlich auf einen chronischen Stress während der Pubertät zurückzuführen sind (Kiess et al. 1995; Törnhage, 2002; Törnhage & Alfven, 2006). Die Altersspanne von 6-16 Jahren wurde in der vorliegenden Studie relativ groß gewählt, damit die Rekrutierung einer großen Patientenzahl innerhalb einer bestimmten Zeit möglich ist. Allerdings machen die vom Entwicklungsstand abhängigen individuellen endokrinologischen Unterschiede damit eine Vergleichbarkeit innerhalb der

Studienpopulation sehr schwierig. Ein Zusammenhang zwischen dem Alter und der Änderung des Cortisolspiegels nach Dexamethasongabe konnte in der aktuellen Studie nicht nachgewiesen werden. Der Einfluss des Pubertätsstadiums und des Geschlechts auf den Cortisolspiegel wird in der Literatur nach wie vor sehr kontrovers diskutiert (Venkatesan et al. 1996; Knutsson et al. 1997; Matchock et al. 2007; Wolf et al. 2001). In der vorliegenden Untersuchung konnte kein Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem Ausgangswert bzw. der perioperativen Änderung des Cortisolspiegels nachgewiesen werden. In der Zukunft muss geprüft werden, ob diese Änderungen eine erhöhte Stresssituation und damit einen wirklichen biologischen Effekt widerspiegeln, oder ob es sich um ein statistisches Artefakt handelt.

Ähnlich gegensätzlich beschrieben ist neben den bereits oben aufgeführten Zusammenhängen zwischen dem Cortisolspiegel und dem Gewicht auch die Abhängigkeit von der Größe (Kiess et al. 1995; Törnhaage & Alfven, 2006; Trilck et al. 2005). In der vorliegenden Observationsstudie konnte die in der Literatur kontrovers diskutierte Korrelation zwischen dem Ausgangswert des Cortisolspiegels und der Größe ($r_s = 0,27$) nachgewiesen werden.

Neben der Nahrungsaufnahme und der Nahrungszusammensetzung kann auch die Nüchternheit einen Einfluss auf die Cortisolspiegel haben (Gibson et al. 1999). Kirschbaum et al. konnten in einer Studie zeigen, dass die Cortisolspiegel stark von der Nüchternheit abhängen. So reagierten nüchterne Patienten auf psychischen Stress nicht mit einem signifikanten Cortisolanstieg, da niedrige Glucosespiegel vermutlich die Reaktionsfähigkeit der Nebenniere hemmen (Kirschbaum et al. 1997). Die Richtlinien der DGAI 2004 wurden in der vorliegenden Untersuchung bei allen Kindern gleichermaßen angewendet, sodass der Einfluss der Nüchternzeit auf endokrine Veränderungen innerhalb der Studienpopulation vergleichbar ist.

Die Glucosetoleranz im menschlichen Körper zeigt eine tageszeitliche Variation, die durch Schlaf und die zirkadiane Rhythmik als wichtige Regulatoren beeinflusst wird. Im Vergleich zum Morgen ist sie in der zweiten Tageshälfte deutlich vermindert (Van Cauter et al. 1991; Rybicka et al. 2011). Durch die tageszeitlichen Schwankungen des endogenen Cortisolspiegels stellt der perioperative Applikationszeitpunkt von Dexamethason einen wichtigen Einflussfaktor auf die Höhe des Cortisolanstieges dar. Die höchsten Cortisolwerte werden morgens zwischen 6.00 und 9.00 Uhr erreicht, wobei das Maximum der Cortisolkonzentration 20-30 Minuten nach dem Aufstehen liegt. Im Verlauf des Tages fällt der Cortisolspiegel wieder ab und erreicht seinen Tiefpunkt um Mitternacht (Gröschl et al. 2003; Straub & Cutolo, 2007; Tzortzi et al. 2009). Zahlreiche weitere Studien konnten zeigen,

dass auch Kinder diese zirkadiane Rhythmik und damit eine hohe morgendliche Cortisolkonzentration aufweisen (Törnhome & Alfvén, 2006; Touitou et al. 2009). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen in diesem Zusammenhang, dass die Ausgangswerte des Cortisolspiegels deutlich höher sind, wenn Dexamethason am Vormittag appliziert wurde. Auffällig ist auch, dass die perioperative Änderung der Cortisolkonzentration von der Zeit der Dexamethasongabe abhängig ist und als signifikant ($r_s = 0,455$) identifiziert werden konnte. Je später am Tag die PONV-Prophylaxe durchgeführt wurde, desto geringer ist die Änderung des Cortisolspiegels innerhalb von 6 Stunden. Zum Zeitpunkt T_{c6} haben beide Gruppen unabhängig von der Tageszeit die gleichen niedrigen Werte erreicht, sodass für den Differenzenunterschied der physiologische Cortisolspiegel zur jeweiligen Tageszeit maßgeblich ist. In den vergangenen Jahren konnten in Studien mit großen Probandenzahlen Referenzwerte ermittelt werden. Dabei wurde bei gesunden Kindern im Alter von 5 bis 15 Jahren am Morgen (zwischen 8.00 und 9.00 Uhr) der Cortisolspiegel im Speichel gemessen. Der mediane Wert von 8,7 nmol/l liegt dabei unter dem Cortisolspiegel von 9,7 nmol/l, der zum Zeitpunkt T_{c0} in dieser aktuellen Studie gemessen wurde. Dieser Anstieg lässt die endokrine und metabolische Reaktion des Körpers auf die stressige Situation im Zusammenhang mit der Operation und dem ungewohnten Umfeld vermuten. Die Referenzwerte wurden in einer stressfreien Situation im bekannten Umfeld der Kinder ermittelt (Törnhome, 2002; Törnhome & Alfvén, 2006).

Eine Korrelation zwischen der Uhrzeit der Dexamethasongabe und der perioperativen Blutzuckeränderung bzw. dem maximalen Blutzuckerspiegel konnte in der vorliegenden Studie dennoch nicht nachgewiesen werden. Desweiteren wird ein erhöhtes Risiko für eine Hyperglykämie häufiger bei Patienten beschrieben, die Dexamethason direkt zur Einleitung bekommen, im Gegensatz zu denen, die das Glucocorticoid bereits vor Beginn des Eingriffs einnahmen (Lukins & Manninen, 2005). In der vorliegenden Studie wurde das Glucocorticoid unmittelbar nach der Einleitung appliziert und lediglich 4 Patienten entwickelten eine Hyperglykämie.

5.6 Methodik und Datenerfassung

Die Festlegung der definierten Messzeitpunkte in der vorliegenden Studie orientierte sich vor allem an der Arbeit von Nazar et al., in der signifikante Unterschiede der Blutzuckerspiegel von Dexamethason- und Kontrollgruppe erst nach 6 Stunden zu sehen sind. Die Messungen erfolgten im zweistündigen Abstand und wurden bis zu 12 Stunden postoperativ durchgeführt (Nazar et al. 2009). Bei Kindern ist ein solch langer Messzeitraum mit der damit verbundenen postoperativen Nahrungskarenz nicht ohne weiteres möglich. Aber auch

eigene Voruntersuchungen konnten zeigen, dass ein Blutzuckeranstieg um mehr als 20% frühestens 6 Stunden nach Dexamethasongabe festzustellen war.

Die Studie hat aus Praktikabilitätsgründen die Probanden aus der Kinderchirurgie und -orthopädie im klinischen Alltag untersucht.

Für die Untersuchung und Erhebung der Daten war über den gesamten Studienzeitraum nur eine Person verantwortlich, die an allen Operationstagen anwesend war. Somit konnten alle Messungen von der gleichen Person durchgeführt und ein korrektes und vollständiges Ausfüllen der Studienprotokolle sichergestellt werden. Mit dieser Gewissenhaftigkeit und Umsetzung der Prospektivität konnten methodische Fehler minimal gehalten werden.

5.7 Grenzen der Studie und Fehlereinschätzungen

5.7.1 Beginn der Operation und Messzeitpunkte

Die Messzeitpunkte, die zur Verlaufsbestimmung von metabolischen und endokrinen Parametern definiert werden müssen, sind sehr entscheidend. Ein großer Vorteil der vorliegenden Studie ist, dass die Messzeitpunkte der Blutzucker- und Cortisolbestimmung immer im gleichen Abstand zur Dexamethasongabe definiert wurden. Dies ermöglicht stets eine Beschreibung des Zusammenhangs der Messwertänderung bezogen auf einen fest definierten Zeitpunkt. Im großen Widerspruch dazu steht allerdings der uneinheitliche Beginn der jeweiligen Operationen, die im klinischen Alltag nicht zu einer fest vorgegebenen Zeit stattfinden konnten. Die bereits beschriebene zirkadiane Rhythmik ist sehr häufig die Ursache für starke Schwankungen des anfälligen Parameters „Cortisol“ innerhalb eines Tages und macht somit den Vergleich der Messwerte zwischen den Probanden sehr schwierig. In diesem Zusammenhang ist bekannt, dass die Cortisolspiegel am frühen Morgen ihren Maximalwert erreichen und dann im Verlauf des Tages wieder abfallen (Van Cauter et al. 1994). Bei 32 von 47 Probanden konnte der präoperative Ausgangswert des Cortisolspiegels vor 12.00 Uhr gemessen werden. Der mediane Messzeitpunkt der Messung aller Probanden lag bei 10.45 Uhr, wobei die Spannweite von 7.20 bis 17.00 Uhr reicht. Mit diesen deutlichen Unterschieden des Operationsbeginns sind somit auch die großen zeitlichen Unterschiede des Messzeitpunktes T_{C6} verbunden.

Neben dieser fehlenden Standardisierung der Entnahmezeiten konnte in der vorliegenden Studie auch nicht der empfohlene individuelle Ausgangswert des Cortisolspiegels bestimmt werden. Diese Messwerte des normalen Cortisolspiegels im gewöhnlichen Alltag der Probanden hätten einen Vergleich mit der perioperativen Änderung ermöglicht und damit eine Aussage über die individuelle Stressreaktion zugelassen. Gründe für das Fehlen dieser Messung müssen mit der unterschiedlichen Patientenanzwesenheit begründet werden. Einige Patienten sind erst am Operationstag in die Klinik gekommen und andere wurden bereits am

Vortrag auf Station aufgenommen. Dabei war die Stresssituation im neuen, ungewohnten Umfeld für die Kinder jeweils sehr unterschiedlich, sodass ein vergleichbarer Baseline-Wert nicht erhoben werden konnte.

Zusätzlich zur Standardisierung der Entnahmezeiten wurden für die Cortisolmessung im Speichel weitere Strategien empfohlen, die in der aktuellen Observationsstudie zuverlässig umgesetzt wurden: Benutzung von einheitlichen Materialien und Methoden, Kontrolle von Nahrungsmitteln, Getränken und Medikamenten und die Etablierung einheitlicher Ablaufschemata (Hanrahan et al. 2006).

Im Gegensatz zur etablierten Salivette® kann die bisher selten durchgeführte intraoperative Sammelmethode mittels Absorption ebenfalls einen Einfluss auf den gemessenen Cortisolspiegel haben. Der größte Nachteil ist die lange intraoperative Messzeit von 15 Minuten, in der die Cortisolkonzentration beeinflusst werden kann. Es wurde diese Methode festgelegt, weil zum einen bei Neugeborenen gezeigt werden konnte, dass die Sammelmethode keinen Einfluss auf die Cortisolspiegel hat und die Messwerte mit denen im Plasma korrelieren (Gunnar et al. 1989). Außerdem kann bei einer TIVA von einer Speichelbildung von 0,53 ml/min ausgegangen werden, sodass die für die Diagnostik wichtige Mindestmenge von 50 µl Speichel zur Absorption zur Verfügung steht (Kang et al. 2008). Allerdings kann nicht sicher ausgeschlossen werden, dass sich im Mund der Probanden noch Speichelmengen befanden, die intraoperativ bis zum Messzeitpunkt T_c1 gebildet wurden. Auch die individuell unterschiedliche Viskosität der Speichelproben kann zu ungenauen Messwerten bei der Cortisolwertmessung im Labor führen.

5.7.2 Studiendesign

Im Gegensatz zu den bisher durchgeführten Erwachsenenstudien (Eberhart et al. 2011a; Lukins & Manninen, 2005; Murphy et al. 2014; Nazar et al. 2009; Pasternak et al. 2004) ist die aktuell durchgeführte Untersuchung keine randomisierte Studie, in der eine Dexamethason-Gruppe mit einer Kontrollgruppe verglichen wurde.

Madan et al. evaluierten die dosisabhängige Wirksamkeit von Dexamethason zur PONV-Prophylaxe bei Kindern. Als Nebenergebnis konnte kein postoperativer Blutzuckeranstieg nachgewiesen werden, allerdings wurde die Blutglucose auch nicht durch regelmäßige Messungen im perioperativen Verlauf kontrolliert (Madan et al. 2005). Mit der hier vorliegenden Beobachtungsstudie wurde erstmals eine Untersuchung bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt, die den Hauptfokus auf die Auswirkung von Dexamethason auf den Glucosemetabolismus legt.

Aufgrund des Studiendesigns konnten in der aktuellen Studie keine kausalen Zusammenhänge zwischen Dexamethason und einer Hyperglykämie untersucht werden. Dafür wäre eine aufwendige Arzneimittelstudie notwendig gewesen. Zusätzlich sollte aus

ethischen Gründen keinem Patienten die optimale PONV-Prophylaxe der Handlungsempfehlung vorenthalten werden. Weitere Studien bei Kindern müssen zeigen, ob Dexamethason im Vergleich zu Placebo zu einem perioperativen Anstieg der Blutglucose führt.

5.7.3 Messung des maximalen Blutglucosespiegels

In der vorliegenden Studie wurde der Blutglucosespiegel lediglich bis 6 Stunden nach der Dexamethasongabe gemessen, um aufgrund der langen Nüchternheit den Patientenkomfort nicht unnötig einzuschränken. Im Kontext der aktuellen Studienlage muss allerdings davon ausgegangen werden, dass die Maximalwerte des Blutglucosespiegels noch nicht erreicht worden sind. Ein genauer Zeitpunkt des Maximums nach Dexamethasongabe konnte bisher noch nicht identifiziert werden, da sich die Angaben in den jeweiligen Studien stark unterscheiden. In der aktuellsten Studie vermuten Murphy et al. das Auftreten der maximalen Blutglucosewerte zwischen 8 und 24 Stunden nach der Dexamethasongabe (Murphy et al. 2014). Hans et al. konnten das Maximum bereits nach 2 Stunden messen (Hans et al. 2006), wohingegen in anderen Studien das Maximum des Blutglucosespiegels nach 8-10 Stunden erreicht wurde und im Anschluss wieder abfiel (Eberhart et al. 2011a; Lukins & Manninen, 2005; Nazar et al. 2009). Pasternak et al. konnten kein Maximum bestimmen und beschreiben lediglich ein weiteres Ansteigen des Blutglucosespiegels mit unbekannten Veränderungen nach 4 Stunden (Pasternak et al. 2004). Diese Verläufe wurden am Erwachsenenkollektiv untersucht. Unter den wenigen Studien bei Kindern und Jugendlichen, die mit unterschiedlichster Intention den Blutzucker nach Dexamethasongabe gemessen haben, gibt es keine Verlaufsmessungen der Blutglucose zu fest definierten Zeitpunkten.

Es ist bekannt, dass die pharmakodynamischen Effekte von Dexamethason auf den Glucosestoffwechsel unterschiedlich sein können, da das Glucocorticoid eine Plasma-Halbwertszeit von bis zu 4,5 Stunden hat (Aktories et al. 2009; Derendorf et al. 1993). Es bleibt deshalb vorerst unbekannt, wie sich der Blutglucosespiegel des Patientenkollektives der vorliegenden Observationsstudie nach 6 Stunden weiterentwickelt hat. Im Vergleich zu anderen Studien konnte im Verlauf und am Ende des Beobachtungszeitraumes kein Wendepunkt mit anschließendem Abfall der Blutglucosespiegel nachgewiesen werden.

Die maximalen Blutglucosewerte, die in der aktuellen Studie gemessen wurden (Maximalwert: 9,1 mmol/l) sind nicht übermäßig hoch und somit von fragwürdiger klinischer Relevanz. Es erreichten lediglich vier Patienten eine Hyperglykämie mit Werten $\geq 8,3$ mmol/l. So liegt z.B. die ermittelte Grenze einer intraoperativen Hyperglykämie als Ursache bzw. Risikofaktor für eine postoperative Bakteriämie bei 9,7 mmol/l (O'Brien Jr et al. 2010). Es

wird davon ausgegangen, dass Blutzuckerwerte, die geringfügig höher als die Normalwerte sind, keine Konsequenzen für die Mehrheit der Patienten haben sollten (Hans et al. 2006; Murphy et al. 2014).

Obwohl die Folgen einer einmaligen Hyperglykämie durch eine perioperative Einzeldosis von Dexamethason noch nicht vollständig evaluiert wurden, sind sich alle Autoren, die einen Blutzuckeranstieg nach Dexamethasongabe gemessen haben, einig, dass der Blutzucker perioperativ einer regelmäßigen Überwachung unterliegen sollte (Hans et al. 2006, Lukins et al. 2005, Pasternak et al. 2004, Yared et al. 2000).

5.7.4 Standardisierung der Operation

Eine weitere Einschränkung der aktuellen Studie ist, dass der Messung der metabolischen Veränderungen aus Praktikabilitätsgründen keine standardisierte Operation zugrunde lag. Es konnte gezeigt werden, dass abhängig vom Schweregrad eines chirurgischen Eingriffs die endogene hepatische Glucoseproduktion gesteigert wird und damit eine Hyperglykämie bedingen kann (Schricker et al. 1996; Stoner et al. 1979). Auch das Ausmaß der endokrinen Cortisolausschüttung ist dabei vom chirurgischen Stress abhängig (Chernow et al. 1987; Traynor & Hall, 1981). Neben dem Schweregrad spielt die Operationsart dabei eine entscheidende Rolle, da die Cortisolausschüttung auch vom Blutfluss durch die Nebenniere abhängt. So zeigen große abdominale Eingriffe eine deutlich geringere Organdurchblutung als kleinere periphere Operationen (Schricker et al. 1996). Aufgrund geringer Fallzahlen konnte keine Standardisierung des chirurgischen Eingriffs durchgeführt werden. Ein Einfluss auf die Ergebnisse der vorliegenden Studie kann somit nicht ausgeschlossen werden.

Bei immunologischen Veränderungen, die im Rahmen von Operationen häufig auftreten kommt es zur verstärkten Freisetzung von Zytokinen wie z.B. IL-6 und TNF- α , die eine Erhöhung der Glucose- und Cortisolspiegel zur Folge haben (Blackburn, 2011; Fischer, 2006). Bei bis zu 5 % der akut kranken Kinder konnte eine Stresshyperglykämie nachgewiesen werden. Dabei wurden akute und traumatische Verletzungen, Fieberkrämpfe und stark erhöhte Körpertemperaturen als häufigste Risikofaktoren identifiziert (Valerio et al. 2001). Um diesen Einfluss länger bestehender und stark ausgeprägter Entzündungsreaktionen in der vorliegenden Studie zu minimieren, wurden keine Patienten mit akuten Eingriffen (z.B. Appendizitis, Unfälle), sondern nur elektive Eingriffe überwiegend aus der Kinderorthopädie und -traumatologie in die Observation eingeschlossen. Auch Kinder mit erhöhten Körpertemperaturen wurden von der Studie ausgeschlossen.

Um eindeutig herauszufinden, in welchem Maße der signifikante Anstieg des Blutzuckerspiegels auf die Dexamethasongabe bzw. die intraoperative Stresssituation zurückzuführen ist, hätten weitere Stresshormone wie Adrenalin und Noradrenalin bestimmt werden müssen. Auch das C-reaktive Protein (CRP) wurde nicht gemessen. Trotz seiner

verzögerten Messbarkeit gilt es als zuverlässiger Index für das Ausmaß des chirurgischen Traumas und einer möglichen Entzündungsreaktion als Folge des Eingriffs (Morariu et al. 2005). Das CRP kann zusätzlich auch eine Auskunft über den Glucosemetabolismus geben, da adipöse Kinder einen Anstieg dieses Proteins zeigen (Weiss et al. 2004).

Neben dem CRP ($> 5,0$ mg/dl) können auch mithilfe der Leukozytenanzahl von > 8000 Gpt/l und klinischer Infektionszeichen akute und chronische entzündliche Erkrankungen bestimmt werden (Klötting et al. 2010). In der vorliegenden Observationsstudie wurden lediglich klinische Zeichen untersucht und Cortisol als einen der wichtigsten Stressparameter gemessen. Allerdings lässt dieser nur schwierig eine eindeutige Aussage über einen Zusammenhang zu, da durch die negative Rückkopplung nach der Applikation des synthetischen Corticosteroids die Ausschüttung und damit die Plasmaspiegel von Cortisol extrem stark supprimiert sind.

Eine Herausforderung für weitere Studien wird die Bestimmung der klinisch relevanten Endpunkte (z.B. Wundinfektion) sein, die in Zusammenhang mit gesteigerten Blutglucosespiegeln stehen. Waldron et al. konnten in einer aktuellen Metaanalyse bei Erwachsenen keine höheren Infektionsraten oder eine verzögerte Wundheilung nachweisen (Waldron et al. 2013). Dennoch konnte eine retrospektive Studie bei Kindern zeigen, dass höhere intraoperative Blutzuckerspiegel mit dem Auftreten infektiöser, kardiovaskulärer und hämatologischer Komplikationen assoziiert sind (Alves et al. 2011). Für die Identifizierung dieser Folgen war die Probandenanzahl der aktuellen Studie zu klein. Zusätzlich wurde die vorliegende Untersuchung nicht konzipiert und durchgeführt, um die Auswirkungen eines Blutzuckeranstieges zu beobachten.

5.7.5 Aussagekraft über aktuelle Stoffwechsellage der Patienten

Die in der vorliegenden Studie gemessenen Parameter lassen nur eine partielle Aussage über die Stoffwechsellage bzw. einen möglichen beeinträchtigten Zustand der Probanden zu. Es wurde neben dem HbA_{1c}-Wert der Nüchternblutzucker nach mindestens 6 Stunden präoperativer Nüchternzeit gemessen. Die Ermittlung einer gestörten Glucosetoleranz allein mit diesem Parameter stellt sich sehr schwierig dar, da in der Literatur keine einheitlichen Grenzwerte für einen gestörten Nüchternglucosewert beschrieben sind. Die in der Praxis verwendeten Nüchternwerte der Blutglucose reichen von $> 5,5$ mmol/l (Viggiano et al. 2009) bis zu $> 6,1$ mmol/l (l'Allemand-Jander, 2010). Weitere Studien behaupten, dass der Nüchternglucosewert für das Screening bzw. die Identifizierung von Kindern mit gestörter Glucosetoleranz insuffizient ist (Sinha et al. 2002; Wiegand et al. 2004). In der vorliegenden Studie hatten 29 Patienten einen Nüchternblutglucosewert von $> 5,5$ mmol/l, sodass bei fast 50 % der Kinder und Jugendlichen eine gestörte Glucosetoleranz identifiziert werden könnte.

Zehn Kinder zeigten Werte von $\geq 6,1$ mmol/l und damit bedenklich erhöhte Nüchternblutglucosewerte, die in einigen Studien als „mutmaßlicher Diabetes mellitus“ definiert sind (Unwin et al. 2002). Neben einem möglichen Einfluss einer zu kurzen präoperativen Nüchternzeit auf den Blutzuckerspiegel kann der präoperative Stress für diese hohen Werte verantwortlich sein (Allison et al. 1969; Bergmann et al. 2001; Wolf et al. 2001). Maffei et al. beschreiben in ihrer Arbeit, dass die Nüchternplasmaglukose bei adipösen Kindern ein negativer Prädiktor für eine gestörte Glucosetoleranz sein kann und Werte $> 4,8$ mmol/l einen oralen Glucosetoleranztest (oGTT) sinnvoll erscheinen lassen (Maffei et al. 2010). In der aktuellen Studie konnte bei 94,4 % der übergewichtigen und adipösen Kinder ein Nüchternblutglucosewert von $> 4,8$ mmol/l gemessen werden. Der Mittelwert des Blutzuckers liegt in dieser Gewichtsgruppe bei 5,7 mmol/l.

Eine Einschätzung der Insulinresistenz über die Bestimmung von Insulin und Proinsulin hätte in der vorliegenden Studie zusätzliche Einblicke in die Stoffwechsellage der Probanden gebracht. Der Insulin-resistance Index stellt den besten Prädiktor für eine gestörte Glucosetoleranz der Probanden dar und ist damit den Parametern „Adipositas“ bzw. „BMI“ deutlich überlegen (Sinha et al. 2002).

Wenn der umfangreichen, aber sehr inhomogenen Studienlage gefolgt wird, hätte die Messung zahlreicher weiterer Parameter einen besseren Einblick in den individuellen Glucosemetabolismus eines jeden Patienten erlaubt. Es existieren bisher aber keine klaren Cutoff-Werte, mit denen die Insulinresistenz eindeutig definiert werden kann. Mit der Bestimmung von Ersatzmesswerten wie z.B. Nüchterninsulin und Nüchternblutglucose kann die Insulinsensitivität nur unzureichend eingeschätzt werden (Levy-Marchal et al. 2010). In diesem Kontext muss dann die Frage nach der Vertretbarkeit zahlreicher (zusätzlicher) Blutentnahmen gestellt werden.

6 Zusammenfassung

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Dr. med.

Auswirkungen der intraoperativen Gabe von Dexamethason zur PONV-Prophylaxe auf den Blutzucker- und Cortisolspiegel bei normalgewichtigen und adipösen Kindern

eingereicht von:

Richard Gnatzy

angefertigt an der:

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie der Universität Leipzig
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. habil. Udo X. Kaisers

betreut von:

Prof. Dr. med. habil. Claudia Höhne

Einreichung:

18. Dezember 2014

Postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV) sind häufige und relevante Komplikationen in der Kinderanästhesie mit multifaktorieller Ätiologie (Kovac, 2007). Mit dem Ziel der Etablierung suffizienter Prophylaxe- und Behandlungsstrategien entwickelte der Wissenschaftliche Arbeitskreis für Kinderanästhesie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. im Jahr 2007 eine eigene Handlungsempfehlung für das Kindesalter (Becke et al. 2007b). Eine der wichtigsten Säulen in diesem multimodalen Konzept ist dabei das Glucocorticoid Dexamethason, dessen Wirkmechanismus nach wie vor nicht sicher geklärt werden konnte. Neben zahlreichen anderen Wirkungen der Glucocorticoide auf den Organismus kann bereits eine Einmalgabe von Dexamethason den Glucose-Metabolismus und damit die Glucosetoleranz beeinträchtigen (Schneider & Tappy, 1998). Dies wirft die Frage auf, inwieweit dieser Umstand bei adipösen Patienten im klinischen Alltag beachtet werden muss. Adipositas ist bekanntermaßen häufig mit Veränderungen der metabolischen Stoffwechsellage assoziiert. Das Metabolische Syndrom wird zunehmend auch bei stark übergewichtigen Kindern und Jugendlichen (BMI > 97. Perzentile) beobachtet und in der Literatur mit einer Prävalenz bis zu 50 % beschrieben (Kiess et al. 2009; Lee et al. 2008). Bei adipösen Erwachsenen kann bereits die Einmalgabe von Dexamethason zu einem perioperativen Anstieg des Blutzuckerspiegels bis zu 12 Stunden postoperativ führen (Abdelmalak et al. 2013; Eberhart et al. 2011a; Hans et al. 2006; Nazar et al. 2009). Im Gegensatz dazu zeigen neueste

Ergebnisse von Murphy et al., dass eine Einmalgabe von 4 oder 8 mg Dexamethason keinen Einfluss auf den Blutzucker normalgewichtiger Erwachsener hat (Murphy et al. 2014). Die Auswirkungen dieser Einmalgabe auf den Blutzuckerhaushalt bei übergewichtigen und adipösen Kindern und Jugendlichen ist momentan unklar.

Mit der vorliegenden klinischen Studie sollten die Auswirkungen einer intraoperativen Dexamethasongabe zur PONV-Prophylaxe auf das perioperative metabolische Gleichgewicht bei Kindern in Abhängigkeit vom BMI evaluiert werden.

In die prospektive Observationsstudie wurden 63 Patienten eingeschlossen und die Daten von 62 Kindern wurden ausgewertet. Einschlusskriterien waren die Zustimmung der Erziehungsberechtigten, das Alter (6-16 Jahre) und die minimale Operationsdauer von 30 Minuten bei einem elektiven kinderchirurgischen oder - orthopädischen Eingriff. Patienten, die sich in Langzeittherapie mit Steroiden, Opioid-Analgetika und/oder Sedativa befanden, die an einem Tumor erkrankt waren, schwanger waren, oder andere kritisch kranke Kinder (Intensivpflichtigkeit), wurden von der Studie ausgeschlossen. Das Narkoseverfahren wurde bei allen Patienten nach standardisiertem Studienprotokoll als TIVA durchgeführt. Die Narkosetiefe wurde mit dem BIS-Monitoring überprüft und der Zielwert auf 35-40 festgelegt. Um eine Vorstellung über metabolische Veränderungen nach der einmaligen intravenösen Applikation von 0,15 mg/kg (max. 8 mg) Dexamethason zur PONV-Prophylaxe zu bekommen, wurden fünf Blutzuckerwerte (nach Narkoseeinleitung, 1, 2, 4 und 6 Stunden nach Dexamethasongabe) und drei Cortisolspiegel aus dem Speichel (präoperativ, 1 und 6 Stunden nach Dexamethasongabe) gemessen.

Zur Doppelprophylaxe gegen PONV erhielten alle Patienten zusätzlich das Antiemetikum Ondansetron als intravenösen Bolus von 0,1 mg/kg (max. 4 mg).

Die Hauptergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass es innerhalb der ersten 6 Stunden nach der intraoperativen Dexamethasongabe trotz präoperativer Nüchternheit zu einem signifikanten Anstieg des Blutzuckerspiegels um 22,1 % kommt. Zusätzlich konnten die Ergebnisse erstmals sowohl bei normalgewichtigen als auch bei adipösen Kindern zeigen, dass kein Zusammenhang zwischen perioperativen Blutzuckeränderungen (maximaler Blutzucker) und dem Körpergewicht (BMI-SDS) nachweisbar ist.

Bei Kindern liegen bisher keine Arbeiten vor, die den Hauptfokus auf eine Untersuchung der metabolischen Veränderungen nach Dexamethasongabe über einen längeren Zeitraum legten. Die Gründe für die Dexamethasongabe und die Ergebnisse sind in den Studien sehr inhomogen. Es wurden lediglich post-traumatische Hyperglykämien bei kindlichen Kopfverletzungen (Chiaretti et al. 1998) oder die Effektivität und Sicherheit von

verschiedenen Dexamethasondosen untersucht, die keinen signifikanten Anstieg des Blutzuckers zeigten (Madan et al. 2005). In der pädiatrischen Herzchirurgie wurde ein direkter Zusammenhang zwischen der Entwicklung einer Hyperglykämie am Operationsende und einer intraoperativen Glucocorticoidgabe gezeigt (Verhoeven et al. 2011). Allerdings lassen sich die Studien aufgrund deutlich unterschiedlicher Glucocorticoiddosen nur bedingt vergleichen.

Die Insulinresistenz wird als bester Prädiktor für die Entwicklung einer gestörten Glucosetoleranz beschrieben. Erste Zeichen können bereits bei übergewichtigen und adipösen Kindern beobachtet werden (Lee et al. 2006; Sinha et al. 2002). Eine ausgeprägte Adipositas im Kindesalter kann somit als wichtigster Risikofaktor für eine gestörte Glucosetoleranz definiert werden (Blüher et al. 2011; D'Adamo et al. 2011; Weiss et al. 2004). Verschiedene Studien bei adipösen Erwachsenen zeigen einen perioperativen Anstieg der Blutglucose nach der Einmalgabe von Dexamethason (Abdelmalak et al. 2013; Eberhart et al. 2011a; Hans et al. 2006; Nazar et al. 2009). Diese unterschiedlichen Ergebnisse können allerdings nicht definitiv das Ausmaß des Einflusses von niedrigdosiertem Dexamethason auf den perioperativen Blutglucosespiegel bestimmen. Neueste Ergebnisse einer prospektiv randomisierten Studie zeigen keine signifikanten Unterschiede der perioperativen Blutzuckerwerte zwischen Patienten, die 4 bzw. 8 mg oder Placebo erhielten. Die Auswirkung von niedrigdosiertem Dexamethason in der perioperativen Periode in vorangegangenen Studien hängt stark vom Studiendesign und der Patientenpopulation ab (Murphy et al. 2014).

Einige Studien bei Erwachsenen konnten einen Zusammenhang zwischen dem maximalen Blutglucosespiegel nach Dexamethasongabe und dem BMI nachweisen und identifizierten damit Adipositas bei Erwachsenen als bestimmenden Faktor für die hyperglykämische Reaktion während einer Operation (Eberhart et al. 2011a; Hans et al. 2006).

In direktem Zusammenhang zu einer metabolischen und endokrinen Antwort stehen prä- und perioperative Stresssituationen, denen die Patienten im Rahmen einer Operation ausgesetzt sind. Dabei beeinflussen chirurgische Eingriffe und Operationen den Intermediärstoffwechsel und damit den Verlauf des Blutzuckerspiegels (Clarke et al. 1970). Deshalb wurden in der vorliegenden Studie ausschließlich elektive Eingriffe gewählt und das intraoperative Narkoseverfahren bei allen Kindern standardisiert (TIVA). Zusätzlich wurde ein BIS-Monitoring als objektive Methode zur Beurteilung der Narkosetiefe durchgeführt.

Ein Zusammenhang zwischen dem Anstieg des Blutzuckerspiegels und der Operationsdauer konnte nachgewiesen werden und bestätigt die Annahmen, dass die mit der längeren Operationsdauer verbundene intensivere Stressantwort den Blutzucker beeinflusst.

Diese beschriebenen Einflüsse und Einschränkungen machen deutlich, dass der gemessene Blutzuckeranstieg ein multifaktorielles Geschehen ist. Dennoch bleiben das Verhalten der

hyperglykämischen Antwort auf ein chirurgisches Trauma und der zusätzliche Einfluss von niedrigdosiertem Dexamethason unklar. Die Operation und deren Dauer scheinen mehr Einfluss auf perioperative Blutzuckerwerte zu haben als die intraoperative Gabe von Dexamethason.

Der perioperativ gemessene Verlauf des Cortisolspiegels lässt ebenfalls eine endokrine und metabolische Reaktion des Körpers auf die stressige Situation im Zusammenhang mit der Operation und dem ungewohnten Umfeld vermuten, auch wenn die Methode als sehr ungenau identifiziert wurde. Mit der Cortisolspiegelmessung im Rahmen dieser Studie war die Intention verbunden, die individuelle Stressreaktion der Patienten mit Hilfe dieses Parameters bestimmen zu können. Dafür wurde gewissenhaft versucht, jedes Ereignis auszuschließen, das den Cortisolspiegel der Probanden beeinflussen kann. Aufgrund der starken hemmenden Wirkung von Dexamethason und weiterer beschriebener Einflüsse, die zu starken Schwankungen der Cortisolwerte führen, kann keine zuverlässige Aussage über die tatsächliche Reaktion der Probanden auf die Einleitung und den operativen Eingriff getroffen werden.

Die Handlungsempfehlung von Becke et al. bildete die Grundlage für die effektive Durchführung einer PONV-Prophylaxe in der vorliegenden Studie (Becke et al. 2007b). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen mit einer Inzidenz der Übelkeit im Aufwachraum von 3,3 % und einer vollständigen Vermeidung von postoperativem Erbrechen die Effektivität der durchgeführten PONV-Prophylaxe. Diese Daten bestätigen die in vielen Studien nachgewiesene hohe Effektivität der durchgeführten Kombinationsprophylaxe aus Ondansetron und Dexamethason (Gan et al. 2014).

Als Grenze der Studie muss der fehlende Vergleich mit einer Placebo-Kontrollgruppe zur Beurteilung hyperglykämischer Auswirkungen einer Dexamethasongabe kritisch diskutiert werden. Dennoch war das Hauptziel einen BMI-abhängigen Unterschied des Blutzuckeranstieges bzw. des maximal erreichten Blutzuckerspiegels nach Dexamethasongabe nachzuweisen.

Zusammenfassend ist aus den Ergebnissen zu schließen, dass mit dieser Observationsstudie erstmals eine Untersuchung bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt wurde, die den Hauptfokus auf die Auswirkung von Dexamethasongaben auf den perioperativen Blutglucosespiegel legt. Die Ergebnisse in der Kinderanästhesie zeigen nach der Einmalgabe von Dexamethason zur PONV-Prophylaxe keinen BMI-abhängigen Blutzuckeranstieg und ermöglichen somit bei Kindern mit hohem BMI die Verwendung des Glucocorticoids im klinischen Alltag.

7 Literaturverzeichnis

- Aapro MS, Plezia PM, Alberts DS, et al. (1984) Double-blind crossover study of the antiemetic efficacy of high-dose dexamethasone versus high-dose metoclopramide. *J Clin Oncol* 2, 466–471.
- Abdelmalak BB, Bonilla AM, Yang D, et al. (2013) The hyperglycemic response to major noncardiac surgery and the added effect of steroid administration in patients with and without diabetes. *Anesth Analg* 116, 1116–1122.
- Akhtar S, Barash PG, Inzucchi SE (2010) Scientific principles and clinical implications of perioperative glucose regulation and control. *Anesth Analg* 110, 478–497.
- Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K (2009) Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. München: Urban & Fischer.
- Allison SP, Tomlin PJ, Chamberlain MJ (1969) Some effects of anaesthesia and surgery on carbohydrate and fat metabolism. *Br J Anaesth* 41, 588–593.
- Alves RL, Cerqueira MP, Kraychete NC, et al. (2011) Perioperative blood glucose level and postoperative complications in pediatric cardiac surgery. *Arq Bras Cardiol* 97, 372–379.
- American Society of Anesthesiologists (1963) New classification of physical status. *Anesthesiology* 24, 111.
- Anderson RE, Klerdal K, Ivert T, et al. (2005) Are even impaired fasting blood glucose levels preoperatively associated with increased mortality after CABG surgery? *Eur Heart J* 26, 1513–1518.
- Andrews PL (1992) Physiology of nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 69, 2S-19S.
- Antonis JH, Poeze M, Van Heurn LW (2006) Boerhaave's syndrome in children: a case report and review of the literature. *J Pediatr Surg* 41, 1620–1623.
- Apfel CC, Bacher A, Biedler A, et al. (2005) A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesist* 54, 201–209.
- Apfel CC, Kranke P, Katz MH, et al. (2002) Volatile anaesthetics may be the main cause of early but not delayed postoperative vomiting: a randomized controlled trial of factorial design. *Br J Anaesth* 88, 659–668.
- Apfel CC, Kranke P, Piper S, et al. (2007) Nausea and vomiting in the postoperative phase. Expert- and evidence-based recommendations for prophylaxis and therapy. *Anaesthesist* 56, 1170–1180.
- Apfel CC, Laara E, Koivuranta M, Greim CA, Roewer N (1999) A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers. *Anesthesiology* 91, 693–700.
- Apfel CC, Roewer N (2004) Postoperative Übelkeit und Erbrechen. *Anaesthesist* 53, 377–392.

- April MM, Callan ND, Nowak DM, et al. (1996) The effect of intravenous dexamethasone in pediatric adenotonsillectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 122, 117–120.
- Armario A, Marti O, Molina T, et al. (1996) Acute stress markers in humans: response of plasma glucose, cortisol and prolactin to two examinations differing in the anxiety they provoke. *Psychoneuroendocrinology* 21, 17–24.
- Arslanian SA, Kalhan SC (1994) Correlations between fatty acid and glucose metabolism. Potential explanation of insulin resistance of puberty. *Diabetes* 43, 908–914.
- Ata A, Lee J, Bestle SL, et al. (2010) Postoperative hyperglycemia and surgical site infection in general surgery patients. *Arch Surg* 145, 858–864.
- Awad IT, Moore M, Rushe C, et al. (2004) Unplanned hospital admission in children undergoing day-case surgery. *Eur J Anaesthesiol* 21, 379–383.
- Bagry HS, Raghavendran S, Carli F (2008) Metabolic syndrome and insulin resistance: perioperative considerations. *Anesthesiology* 108, 506–523.
- Barst SM, Markowitz A, Yossefy Y, et al. (1995) Propofol reduces the incidence of vomiting after tonsillectomy in children. *Paediatr Anaesth* 5, 249–252.
- Baxendale BR, Vater M, Lavery KM (1993) Dexamethasone reduces pain and swelling following extraction of third molar teeth. *Anaesthesia* 48, 961–964.
- Beard JC, Halter JB, Best JD, et al. (1984) Dexamethasone-induced insulin resistance enhances B cell responsiveness to glucose level in normal men. *Am J Physiol* 247, E592–6.
- Becke K, Kranke P, Weiss M, et al. (2007b) Handlungsempfehlung zur Risikoeinschätzung, Prophylaxe und Therapie von postoperativem Erbrechen im Kindesalter. *Anästh Intensivmed* 48, S95–S98.
- Bell G, Dickson U, Arana A, et al. (2004) Remifentanyl vs fentanyl/morphine for pain and stress control during pediatric cardiac surgery. *Paediatr Anaesth* 14, 856–860.
- Berde CB, Sethna NF (2002) Analgesics for the treatment of pain in children. *N Engl J Med* 347, 1094–1103.
- Bergmann P, Huber S, Machler H, et al. (2001) The influence of medical information on the perioperative course of stress in cardiac surgery patients. *Anesth Analg* 93, 1093–1099.
- Blackburn GL (2011) Metabolic considerations in management of surgical patients. *Surg Clin North Am* 91, 467–480.
- Blüher S, Meigen C, Gausche R, et al. (2011) Age-specific stabilization in obesity prevalence in German children: a cross-sectional study from 1999 to 2008. *Int J Pediatr Obes* 6, e199–206.
- Bolton CM, Myles PS, Nolan T, et al. (2006) Prophylaxis of postoperative vomiting in children undergoing tonsillectomy: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 97, 593–604.

- Borison HL (1989) Area postrema: chemoreceptor circumventricular organ of the medulla oblongata. *Prog Neurobiol* 32, 351–390.
- Borison HL, McCarthy LE (1983) Neuropharmacology of chemotherapy-induced emesis. *Drugs* 25 Suppl 1, 8–17.
- Borison HL, Wang SC (1949) Functional localization of central coordinating mechanism for emesis in cat. *J Neurophysiol* 12, 305–313.
- Borison HL, Wang SC (1953) Physiology and pharmacology of vomiting. *Pharmacol Rev* 5, 193–230.
- Bower WF, Lee PY, Kong APS, et al. (2010) Peri-operative hyperglycemia: a consideration for general surgery? *Am J Surg* 199, 240–248.
- Branca F, Nikogosian H, Lobstein T (2007) World Health Organisation Europe. The challenge of Obesity in the WHO European Region and strategies for response. World Health Org.
- Brodie DA, Stewart AD (1999) Body composition measurement: a hierarchy of methods. *J Pediatr Endocrinol Metab* 12, 801–816.
- Bundesärztekammer (2008) Bekanntmachungen: Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen. *Dtsch Arztebl* 105, A341–355.
- Cali AM, Caprio S (2008) Obesity in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 93, S31–6.
- Capes SE, Hunt D, Malmberg K, et al. (2000) Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 355, 773–778.
- Caprio S (2002) Insulin resistance in childhood obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab* 15 Suppl 1, 487–492.
- Chaiyakunapruk N, Kitikannakorn N, Nathisuwan S, et al. (2006) The efficacy of ginger for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 194, 95–99.
- Chandramouli V, Ekberg K, Schumann WC, et al. (1997) Quantifying gluconeogenesis during fasting. *Am J Physiol* 273, E1209–15.
- Chernow B, Alexander HR, Smallridge RC, et al. (1987) Hormonal responses to graded surgical stress. *Arch Intern Med* 147, 1273–1278.
- Chiaretti A, De Benedictis R, Langer A, et al. (1998) Prognostic implications of hyperglycaemia in paediatric head injury. *Child's Nerv Syst* 14, 455–459.
- Chiaretti A, Piastra M, Pulitano S, et al. (2002) Prognostic factors and outcome of children with severe head injury: an 8-year experience. *Child's Nerv Syst* 18, 129–136.

- Clarke RS, Johnston H, Sheridan B (1970) The influence of anaesthesia and surgery on plasma cortisol, insulin and free fatty acids. *Br J Anaesth* 42, 295–299.
- Coetzee JF, Coetzer M (2003) Propofol in paediatric anaesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 16, 285–290.
- Cole TJ, Green PJ (1992) Smoothing reference centile curves: the LMS method and penalized likelihood. *Stat Med* 11, 1305–1319.
- Consoli A, Kennedy F, Miles J, et al. (1987) Determination of Krebs cycle metabolic carbon exchange in vivo and its use to estimate the individual contributions of gluconeogenesis and glycogenolysis to overall glucose output in man. *J Clin Invest* 80, 1303–1310.
- Cowie BS, Allen KJ, Said SA, et al. (2010) Anti-emetic doses of dexamethasone suppress cortisol response in laparoscopic cholecystectomy. *Anaesth Intensive Care* 38, 667–670.
- Craig ME, Hattersley A, Donaghue KC (2009) Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 10 Suppl 12, 3–12.
- Czarnetzki C, Elia N, Lysakowski C, et al. (2008) Dexamethasone and risk of nausea and vomiting and postoperative bleeding after tonsillectomy in children: a randomized trial. *JAMA* 300, 2621–2630.
- Dabelea D, Pettitt DJ, Jones KL, et al. (1999) Type 2 diabetes mellitus in minority children and adolescents. An emerging problem. *Endocrinol Metab Clin North Am* 28, 709–729.
- D'Adamo E, Santoro N, Caprio S (2011) Metabolic syndrome in pediatrics: old concepts revised, new concepts discussed. *Pediatr Clin North Am* 58, 1241–1255.
- Dahlberg E, Thalen A, Brattsand R, et al. (1984) Correlation between chemical structure, receptor binding, and biological activity of some novel, highly active, 16 alpha, 17 alpha-acetal-substituted glucocorticoids. *Mol Pharmacol* 25, 70–78.
- Dahn MS, Mitchell RA, Lange MP, et al. (1995) Hepatic metabolic response to injury and sepsis. *Surgery* 117, 520–530.
- De Negri P, Ivani G (2002) Management of postoperative nausea and vomiting in children. *Pediatr Drugs* 4, 717–728.
- de Oliveira C, Iwanaga-Carvalho C, Mota JF, et al. (2011) Effects of adrenal hormones on the expression of adiponectin and adiponectin receptors in adipose tissue, muscle and liver. *Steroids* 76, 1260–1267.
- de Oliveira GS, JR, Castro-Alves LJS, Ahmad S, et al. (2013) Dexamethasone to prevent postoperative nausea and vomiting: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesth Analg* 116, 58–74.
- de Orange FA, Marques J, Flores M, et al. (2012) Dexamethasone versus ondansetron in combination with dexamethasone for the prophylaxis of postoperative vomiting in pediatric outpatients: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Pediatr Anesth* 22, 890–896.

- Degawa-Yamauchi M, Moss KA, Bovenkerk JE, et al. (2005) Regulation of adiponectin expression in human adipocytes: effects of adiposity, glucocorticoids, and tumor necrosis factor alpha. *Obes Res* 13, 662–669.
- Deibert DC, De Fronzo RA (1980) Epinephrine-induced insulin resistance in man. *J Clin Invest* 65, 717–721.
- Delmas C, Platat C, Schweitzer B, et al. (2007) Association between television in bedroom and adiposity throughout adolescence. *Obesity* 15, 2495–2503.
- Derendorf H, Hochhaus G, Mollmann H, et al. (1993) Receptor-based pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of corticosteroids. *J Clin Pharmacol* 33, 115–123.
- Desai D, March R, Watters JM (1989) Hyperglycemia after trauma increases with age. *J Trauma* 29, 719–723.
- Desborough JP, Knowles MG, Hall GM (1998) Effects of isoflurane-nitrous oxide anaesthesia on insulin secretion in female patients. *Br J Anaesth* 80, 250–252.
- Diez L (1998) Assessing the willingness of parents to pay for reducing postoperative emesis in children. *Pharmacoeconomics* 13, 589–595.
- Diltoer M, Camu F (1988) Glucose homeostasis and insulin secretion during isoflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology* 68, 880–886.
- Dinneen S, Alzaid A, Miles J, et al. (1993) Metabolic effects of the nocturnal rise in cortisol on carbohydrate metabolism in normal humans. *J Clin Invest* 92, 2283–2290.
- Doenst T, Wijeyesundera D, Karkouti K, et al. (2005) Hyperglycemia during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for mortality in patients undergoing cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 130, 1144.
- D'Orazio P, Burnett RW, Fogh-Andersen N, et al. (2006) Approved IFCC recommendation on reporting results for blood glucose: International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine Scientific Division, Working Group on Selective Electrodes and Point-of-Care Testing (IFCC-SD-WG-SEPOCT). *Clin Chem Lab Med* 44, 1486–1490.
- Doubrovaska L, Dostalova K, Fritscherova S, et al. (2010) Incidence of postoperative nausea and vomiting in patients at a university hospital. Where are we today? *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 154, 69–76.
- Duggan DE, Yeh KC, Matalia N, et al. (1975) Bioavailability of oral dexamethasone. *Clin Pharmacol Ther* 18, 205–209.
- Duncan HP, Cloote A, Weir PM, et al. (2000) Reducing stress responses in the pre-bypass phase of open heart surgery in infants and young children: a comparison of different fentanyl doses. *Br J Anaesth* 84, 556–564.
- Eberhart LH, Geldner G, Kranke P, et al. (2004a) The development and validation of a risk score to predict the probability of postoperative vomiting in pediatric patients. *Anesth Analg* 99, 1630–1637.

- Eberhart LH, Graf J, Morin AM, et al. (2011a) Randomised controlled trial of the effect of oral premedication with dexamethasone on hyperglycaemic response to abdominal hysterectomy. *Eur J Anaesthesiol* 28, 195–201.
- Eberhart LH, Holdorf S, Albert US, et al. (2011b) Impact of a single perioperative dose of dexamethasone on the incidence of surgical site infections: a case-control study. *J Obstet Gynaecol Res* 37, 1807–1812.
- Eberhart LH, Morin AM, Felbinger TW, et al. (1998) Ergebnisse einer Umfrage unter Anästhesisten zum Thema Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 33, 545–551.
- Eberhart LH, Morin AM, Geldner G, et al. (2003) Minimierung von Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase. *Dtsch Ärztebl* 100, A2584-A2591.
- Eberhart LH, Morin AM, Georgieff M (2000) Dexamethasone for prophylaxis of postoperative nausea and vomiting. A meta-analysis of randomized controlled studies. *Anaesthesist* 49, 713–720.
- Eberhart LH, Morin AM, Guber D, et al. (2004b) Applicability of risk scores for postoperative nausea and vomiting in adults to paediatric patients. *Br J Anaesth* 93, 386–392.
- Eberhart LH, Seeling W, Staack AM, et al. (1999) Validierung eines Risikoscores zur Vorhersage von Erbrechen in der postoperativen Phase. *Anaesthesist* 48, 607–612.
- Ehehalt S, Gauger N, Blumenstock G, et al. (2010) Hemoglobin A1c is a reliable criterion for diagnosing type 1 diabetes in childhood and adolescence. *Pediatr Diabetes* 11, 446–449.
- Elston MS, Conaglen HM, Hughes C, et al. (2013) Duration of cortisol suppression following a single dose of dexamethasone in healthy volunteers: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Anaesth Intensive Care* 41, 596–601.
- Engelman E, Salengros JC, Barvais L (2008) How much does pharmacologic prophylaxis reduce postoperative vomiting in children? Calculation of prophylaxis effectiveness and expected incidence of vomiting under treatment using Bayesian meta-analysis. *Anesthesiology* 109, 1023–1035.
- Erdem AF, Yoruk O, Alici HA, et al. (2008) Subhypnotic propofol infusion plus dexamethasone is more effective than dexamethasone alone for the prevention of vomiting in children after tonsillectomy. *Paediatr Anaesth* 18, 878–883.
- Estrada CA, Young JA, Nifong LW, Chitwood WR (2003) Outcomes and perioperative hyperglycemia in patients with or without diabetes mellitus undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 75, 1392–1399.
- Evans EI, Butterfield WJ (1951) The stress response in the severely burned: an interim report. *Ann Surg* 134, 588–613.

- Fazel MR, Yegane-Moghaddam A, Forghani Z, et al. (2007) The effect of dexamethasone on postoperative vomiting and oral intake after adenotonsillectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 71, 1235–1238.
- Fischer CP (2006) Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance? *Exerc Immunol Rev* 12, 6–33.
- Frankenhaeuser M (1971) Behavior and circulating catecholamines. *Brain Res* 31, 241–262.
- Fredrikson M, Hursti T, Furst CJ, et al. (1992) Nausea in cancer chemotherapy is inversely related to urinary cortisol excretion. *Br J Cancer* 65, 779–780.
- Furnary AP, Wu YX (2006) Eliminating the diabetic disadvantage: the Portland Diabetic Project. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 18, 302–308.
- Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD, et al. (2005) Intraoperative hyperglycemia and perioperative outcomes in cardiac surgery patients. *Mayo Clin Proc* 80, 862–866.
- Gan TJ (2002) Postoperative nausea and vomiting-can it be eliminated? *JAMA* 287, 1233–1236.
- Gan TJ, Diemunsch P, Habib AS, et al. (2014) Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 118, 85–113.
- Gan TJ, Meyer T, Apfel CC, et al. (2003) Consensus guidelines for managing postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 97, 62–71.
- Geisser W, Schreiber M, Hofbauer H, et al. (2003) Sevoflurane versus isoflurane-anaesthesia for lower abdominal surgery. Effects on perioperative glucose metabolism. *Acta Anaesthesiol Scand* 47, 174–179.
- Gibson EL, Checkley S, Papadopoulos A, et al. (1999) Increased salivary cortisol reliably induced by a protein-rich midday meal. *Psychosom Med* 61, 214–224.
- Giesecke K, Hamberger B, Jarnberg PO, et al. (1988) High- and low-dose fentanyl anaesthesia: hormonal and metabolic responses during cholecystectomy. *Br J Anaesth* 61, 575–582.
- Goldstein DE (2010) Getting the most out of hemoglobin A1C testing. *Pediatr Diabetes* 11, 443–445.
- Goran MI (1999) Visceral fat in prepubertal children: Influence of obesity, anthropometry, ethnicity, gender, diet, and growth. *Am J Hum Biol* 11, 201–207.
- Gore DC, Chinkes D, Heggors J, et al. (2001) Association of hyperglycemia with increased mortality after severe burn injury. *J Trauma* 51, 540–544.
- Gozansky WS, Lynn JS, Laudenslager ML, et al. (2005) Salivary cortisol determined by enzyme immunoassay is preferable to serum total cortisol for assessment of dynamic hypothalamic--pituitary--adrenal axis activity. *Clin Endocrinol* 63, 336–341.
- Gröschl M, Rauh M, Dorr HG (2003) Circadian rhythm of salivary cortisol, 17alpha-hydroxyprogesterone, and progesterone in healthy children. *Clin Chem* 49, 1688–1691.

- Gröschl M, Wagner R, Rauh M, et al. (2001) Stability of salivary steroids: the influences of storage, food and dental care. *Steroids* 66, 737–741.
- Grote V, Theurich M, Koletzko B (2012) Do complementary feeding practices predict the later risk of obesity? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 15, 293–297.
- Gump FE, Long CL, Geiger JW, et al. (1975) The significance of altered gluconeogenesis in surgical catabolism. *J Trauma* 15, 704.
- Gunnar MR, Connors J, Isensee J (1989) Lack of stability in neonatal adrenocortical reactivity because of rapid habituation of the adrenocortical response. *Dev Psychobiol* 22, 221–233.
- Habib AS, Gan TJ (2005) The effectiveness of rescue antiemetics after failure of prophylaxis with ondansetron or droperidol: a preliminary report. *J Clin Anesth* 17, 62–65.
- Hadden SM, Burke CN, Skotcher S, et al. (2011) Early postoperative outcomes in children after adenotonsillectomy. *J Perianesth Nurs* 26, 89–95.
- Hamid SK, Selby IR, Sikich N, et al. (1998) Vomiting after adenotonsillectomy in children: a comparison of ondansetron, dimenhydrinate, and placebo. *Anesth Analg* 86, 496–500.
- Hanrahan K, McCarthy AM, Kleiber C, et al. (2006) Strategies for salivary cortisol collection and analysis in research with children. *Appl Nurs Res* 19, 95–101.
- Hans P, Vanthuyne A, Dewandre PY, et al. (2006) Blood glucose concentration profile after 10 mg dexamethasone in non-diabetic and type 2 diabetic patients undergoing abdominal surgery. *Br J Anaesth* 97, 164–170.
- Hara M, Kai Y, Ikemoto Y (1993) Propofol activates GABAA receptor-chloride ionophore complex in dissociated hippocampal pyramidal neurons of the rat. *Anesthesiology* 79, 781–788.
- Hauner H (2005) Secretory factors from human adipose tissue and their functional role. *Proc Nutr Soc* 64, 163–169.
- Henzi I, Walder B, Tramer MR (2000) Dexamethasone for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review. *Anesth Analg* 90, 186–194.
- Hill RP, Lubarsky DA, Phillips-Bute B, et al. (2000) Cost-effectiveness of prophylactic antiemetic therapy with ondansetron, droperidol, or placebo. *Anesthesiology* 92, 958–967.
- Hochhaus G, Mollmann H, Derendorf H, et al. (1997) Pharmacokinetic/pharmacodynamic aspects of aerosol therapy using glucocorticoids as a model. *J Clin Pharmacol* 37, 881–892.
- Hofer CK, Zollinger A, Buchi S, et al. (2003) Patient well-being after general anaesthesia: a prospective, randomized, controlled multi-centre trial comparing intravenous and inhalation anaesthesia. *Br J Anaesth* 91, 631–637.
- Höhne C (2014) Postoperative nausea and vomiting in pediatric anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 27, 303–308.

- Hölling H, Schlack R (2007) Essstörungen im Kindes- und Jugendalter. Erste Ergebnisse aus dem Kinder- und Jugendgesundheitssurvey (KiGGS). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 50, 794–799.
- Holte K, Kehlet H (2002) Perioperative single-dose glucocorticoid administration: pathophysiologic effects and clinical implications. J Am Coll Surg 195, 694–712.
- Hval K, Thagaard KS, Schlichting E, et al. (2007) The prolonged postoperative analgesic effect when dexamethasone is added to a nonsteroidal antiinflammatory drug (rofecoxib) before breast surgery. Anesth Analg 105, 481–486.
- Irefin SA, Farid IS, Senagore AJ (2000) Urgent colectomy in a patient with membranous tracheal disruption after severe vomiting. Anesth Analg 91, 1300–1302.
- Iwasaka H, Itoh K, Miyakawa H, et al. (1996) Glucose intolerance during prolonged sevoflurane anaesthesia. Can J Anaesth 43, 1059–1061.
- Jahoor F, Herndon DN, Wolfe RR (1986) Role of insulin and glucagon in the response of glucose and alanine kinetics in burn-injured patients. J Clin Invest 78, 807–814.
- Jang C, Inder WJ, Obeyesekere VR, et al. (2008) Adiponectin, skeletal muscle adiponectin receptor expression and insulin resistance following dexamethasone. Clin Endocrinol 69, 745–750.
- Jansen H, Wijga AH, Smit HA, et al. (2009) HbA1c levels in non-diabetic Dutch children aged 8-9 years: the PIAMA birth cohort study. Diabet Med 26, 122–127.
- Jenkins LC, Lahay D (1971) Central mechanisms of vomiting related to catecholamine response: anaesthetic implication. Can Anaesth Soc J 18, 434–441.
- Jensen AB, Christiansen DB, Coulthard K, et al. (2000) Tropisetron reduces postoperative vomiting in children undergoing tonsillectomy. Paediatr Anaesth 10, 69–75.
- Jensen MD, Haymond MW, Rizza RA, et al. (1989) Influence of body fat distribution on free fatty acid metabolism in obesity. J Clin Invest 83, 1168–1173.
- Kaan MN, Odabasi O, Gezer E, et al. (2006) The effect of preoperative dexamethasone on early oral intake, vomiting and pain after tonsillectomy. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 70, 73–79.
- Kang JG, Kim JK, Jeong H, et al. (2008) A prospective, randomized comparison of the effects of inhaled sevoflurane anesthesia and propofol/remifentanyl intravenous anesthesia on salivary excretion during laryngeal microsurgery. Anesth Analg 106, 1723–1727.
- Karaman M, Ilhan AE, Dereci G, et al. (2009) Determination of optimum dosage of intraoperative single dose dexamethasone in pediatric tonsillectomy and adenotonsillectomy. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 73, 1513–1515.
- Kardash KJ, Sarrazin F, Tessler MJ, et al. (2008) Single-dose dexamethasone reduces dynamic pain after total hip arthroplasty. Anesth Analg 106, 1253–1257.

- Kehlet H, Holte K (2001) Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. *Br J Anaesth* 87, 62–72.
- Kiess W, Blüher S, Kapellen T, et al. (2009) Metabolic syndrome in children and adolescents: prevalence, public health issue, and time for initiative. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 49, 268–271.
- Kiess W, Meidert A, Dressendorfer RA, et al. (1995) Salivary cortisol levels throughout childhood and adolescence: relation with age, pubertal stage, and weight. *Pediatr Res* 37, 502–506.
- Kiess W, Reich A, Müller G, et al. (2001) Clinical aspects of obesity in childhood and adolescence--diagnosis, treatment and prevention. *Int J Obes Relat Metab Disord* 25 Suppl 1, S75-9.
- Kirschbaum C, Bono EG, Rohleder N, et al. (1997) Effects of fasting and glucose load on free cortisol responses to stress and nicotine. *J Clin Endocrinol Metab* 82, 1101–1105.
- Kjersem H, Hilsted J, Madsbad S, et al. (1988) Polymorphonuclear leucocyte dysfunction during short term metabolic changes from normo- to hyperglycemia in type 1 (insulin dependent) diabetic patients. *Infection* 16, 215–221.
- Klötting N, Fasshauer M, Dietrich A, et al. (2010) Insulin-sensitive obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 299, E506-15.
- Klotz C, Philippi-Höhne C (2010) Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen in der Kinderanästhesie : Empfehlungen und ihre Umsetzung im klinischen Alltag. *Anaesthesist* 59, 477–478.
- Knutsson U, Dahlgren J, Marcus C, et al. (1997) Circadian cortisol rhythms in healthy boys and girls: relationship with age, growth, body composition, and pubertal development. *J Clin Endocrinol Metab* 82, 536–540.
- Koivuranta M, Laara E, Snare L, et al. (1997) A survey of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 52, 443–449.
- Kokinsky E, Nilsson K, Larsson LE (2003) Increased incidence of postoperative nausea and vomiting without additional analgesic effects when a low dose of intravenous fentanyl is combined with a caudal block. *Paediatr Anaesth* 13, 334–338.
- Koletzko B, Girardet J, Klish W, et al. (2002) Obesity in children and adolescents worldwide: current views and future directions-Working Group Report of the First World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 35 Suppl 2, S205-12.
- Koletzko B, von Kries R, Closa R, et al. (2009) Can infant feeding choices modulate later obesity risk? *Am J Clin Nutr* 89, 1502S-1508S.
- Körner A, Kiess W, Stumvoll M, et al. (2008) Polygenic contribution to obesity: genome-wide strategies reveal new targets. *Front Horm Res* 36, 12–36.

- Körner A, Kratzsch J, Gausche R, et al. (2007) New predictors of the metabolic syndrome in children-role of adipocytokines. *Pediatr Res* 61, 640–645.
- Körner A, Wiegand S, Hungele A, et al. (2013) Longitudinal multicenter analysis on the course of glucose metabolism in obese children. *Int J Obes* 37, 931–936.
- Kovac AL (2000) Prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting. *Drugs* 59, 213–243.
- Kovac AL (2007) Management of postoperative nausea and vomiting in children. *Paediatr Drugs* 9, 47–69.
- Kranke P, Apfel CC, Papenfuss T, et al. (2001) An increased body mass index is no risk factor for postoperative nausea and vomiting. A systematic review and results of original data. *Acta Anaesthesiol Scand* 45, 160–166.
- Kretz F (1997) Postoperatives Erbrechen: Medikamentöse Prophylaxe und Therapie mit etablierten Substanzen beim Kind. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 32, 620–622.
- Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D, et al. (2001) Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschr. Kinderheilk.* 149, 807–818.
- Kurth BM, Schaffrath Rosario A (2007) The prevalence of overweight and obese children and adolescents living in Germany. Results of the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 50, 736–743.
- l'Allemand D, Wiegand S, Reinehr T, et al. (2008) Cardiovascular risk in 26,008 European overweight children as established by a multicenter database. *Obesity* 16, 1672–1679.
- l'Allemand-Jander D (2010) Clinical diagnosis of metabolic and cardiovascular risks in overweight children: early development of chronic diseases in the obese child. *Int J Obes (Lond)* 34 Suppl 2, S32-6.
- Lampert T, Mensink GB, Romahn N, et al. (2007) Körperlich-sportliche Aktivität von Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Ergebnisse des Kinder- und Jugendgesundheitssurveys (KiGGS). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 50, 634–642.
- Lange M, Kamtsiuris P, Lange C, et al. (2007) Messung soziodemographischer Merkmale im Kinder- und Jugendgesundheitssurvey (KiGGS) und ihre Bedeutung am Beispiel der Einschätzung des allgemeinen Gesundheitszustands. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 50, 578–589.
- Langevin S, Lessard MR, Trepanier CA, et al. (1999) Alfentanil causes less postoperative nausea and vomiting than equipotent doses of fentanyl or sufentanil in outpatients. *Anesthesiology* 91, 1666–1673.

- Laudat MH, Cerdas S, Fournier C, et al. (1988) Salivary cortisol measurement: a practical approach to assess pituitary-adrenal function. *J Clin Endocrinol Metab* 66, 343–348.
- Lee A, Fan LT (2009) Stimulation of the wrist acupuncture point P6 for preventing postoperative nausea and vomiting. *Cochrane Database Syst Rev*, CD003281.
- Lee JM, Okumura MJ, Davis MM, et al. (2006) Prevalence and determinants of insulin resistance among U.S. adolescents: a population-based study. *Diabetes Care* 29, 2427–2432.
- Lee S, Bacha F, Gungor N, Arslanian S (2008) Comparison of different definitions of pediatric metabolic syndrome: relation to abdominal adiposity, insulin resistance, adiponectin, and inflammatory biomarkers. *J Pediatr* 152, 177–184.
- Leeser J, Lip H (1991) Prevention of postoperative nausea and vomiting using ondansetron, a new, selective, 5-HT₃ receptor antagonist. *Anesth Analg* 72, 751–755.
- Lee YY, Kim KH, Yom YH (2007) Predictive models for post-operative nausea and vomiting in patients using patient-controlled analgesia. *J Int Med Res* 35, 497–507.
- Lenzen S, Bailey CJ (1984) Thyroid hormones, gonadal and adrenocortical steroids and the function of the islets of Langerhans. *Endocr Rev* 5, 411–434.
- Leslie JB, Gan TJ (2006) Meta-analysis of the safety of 5-HT₃ antagonists with dexamethasone or droperidol for prevention of PONV. *Ann Pharmacother* 40, 856–872.
- Leslie RA (1986) Comparative aspects of the area postrema: fine-structural considerations help to determine its function. *Cell Mol Neurobiol* 6, 95–120.
- Levy-Marchal C, Arslanian S, Cutfield W, et al. (2010) Insulin resistance in children: consensus, perspective, and future directions. *J Clin Endocrinol Metab* 95, 5189–5198.
- Lipshutz AKM, Gropper MA (2009) Perioperative glycemic control: an evidence-based review. *Anesthesiology* 110, 408–421.
- Ljungqvist O, Thorell A, Gutniak M, et al. (1994) Glucose infusion instead of preoperative fasting reduces postoperative insulin resistance. *J Am Coll Surg* 178, 329–336.
- Lobstein T, Baur L, Uauy R (2004) Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obes Rev* 5 Suppl 1, 4–104.
- Löffler G, Petrides PE, Heinrich PC (2007) *Biochemie und Pathobiochemie*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Lukins MB, Manninen PH (2005) Hyperglycemia in patients administered dexamethasone for craniotomy. *Anesth Analg* 100, 1129–1133.
- Macario A, Weinger M, Carney S, Kim A (1999) Which clinical anesthesia outcomes are important to avoid? The perspective of patients. *Anesth Analg* 89, 652–658.
- Madan R, Bhatia A, Chakithandy S, et al. (2005) Prophylactic dexamethasone for postoperative nausea and vomiting in pediatric strabismus surgery: a dose ranging and safety evaluation study. *Anesth Analg* 100, 1622–1626.

- Maffeis C, Pinelli L, Brambilla P, et al. (2010) Fasting plasma glucose (FPG) and the risk of impaired glucose tolerance in obese children and adolescents. *Obesity* 18, 1437–1442.
- Maffeis C, Talamini G, Tato L (1998) Influence of diet, physical activity and parents' obesity on children's adiposity: a four-year longitudinal study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 22, 758–764.
- Marin P, Darin N, Amemiya T, et al. (1992) Cortisol secretion in relation to body fat distribution in obese premenopausal women. *Metabolism* 41, 882–886.
- Martin PH, Murthy BV, Petros AJ (1997) Metabolic, biochemical and haemodynamic effects of infusion of propofol for long-term sedation of children undergoing intensive care. *Br J Anaesth* 79, 276–279.
- Mastropietro CW, Barrett R, Davalos MC, et al. (2013) Cumulative corticosteroid exposure and infection risk after complex pediatric cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 95, 2133–2139.
- Matchock RL, Dorn LD, Susman EJ (2007) Diurnal and seasonal cortisol, testosterone, and DHEA rhythms in boys and girls during puberty. *Chronobiol Int* 24, 969–990.
- Mather SJ, Peutrell JM (1995) Postoperative morphine requirements, nausea and vomiting following anaesthesia for tonsillectomy. Comparison of intravenous morphine and non-opioid analgesic techniques. *Paediatr Anaesth* 5, 185–188.
- Matsumoto K, Yamasaki H, Akazawa S, et al. (1996) High-dose but not low-dose dexamethasone impairs glucose tolerance by inducing compensatory failure of pancreatic beta-cells in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 81, 2621–2626.
- McCracken JT, Poland RE (1989) Saliva and serum cortisol dynamics following intravenous dexamethasone in normal volunteers. *Life Sci* 45, 1781–1785.
- McHoney M, Eaton S, Pierro A (2009) Metabolic response to surgery in infants and children. *Eur J Pediatr Surg* 19, 275–285.
- McMahon M, Gerich J, Rizza R (1988) Effects of glucocorticoids on carbohydrate metabolism. *Diabetes Metab Rev* 4, 17–30.
- Meeran K, Hattersley A, Mould G, et al. (1993) Venepuncture causes rapid rise in plasma ACTH. *Br J Clin Pract* 47, 246–247.
- Moran A, Jacobs JR DR, Steinberger J, et al. (1999) Insulin resistance during puberty: results from clamp studies in 357 children. *Diabetes* 48, 2039–2044.
- Morariu AM, Loef BG, Aarts LP, et al. (2005) Dexamethasone: benefit and prejudice for patients undergoing on-pump coronary artery bypass grafting: a study on myocardial, pulmonary, renal, intestinal, and hepatic injury. *Chest* 128, 2677–2687.
- Mortensen A, Lenz K, Abildstrom H, et al. (2011) Anesthetizing the obese child. *Paediatr Anaesth*.

- Murphy GS, Szokol JW, Avram MJ, et al. (2014) The effect of single low-dose dexamethasone on blood glucose concentrations in the perioperative period: a randomized, placebo-controlled investigation in gynecologic surgical patients. *Anesth Analg* 118, 1204–1212.
- Must A, Jacques PF, Dallal GE, et al. (1992) Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents. A follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935. *N Engl J Med* 327, 1350–1355.
- Nafiu OO, Reynolds PI, Bamgbade OA, et al. (2007) Childhood body mass index and perioperative complications. *Paediatr Anaesth* 17, 426–430.
- Nathan DM, Singer DE, Hurxthal K, et al. (1984) The clinical information value of the glycosylated hemoglobin assay. *N Engl J Med* 310, 341–346.
- Nazar CE, Echevarria GC, Lacassie HJ, et al. (2011) Effects on blood glucose of prophylactic dexamethasone for postoperative nausea and vomiting in diabetics and non-diabetics. *Rev Med Chil* 139, 755–761.
- Nazar CE, Lacassie HJ, Lopez RA, et al. (2009) Dexamethasone for postoperative nausea and vomiting prophylaxis: effect on glycaemia in obese patients with impaired glucose tolerance. *Eur J Anaesthesiol* 26, 318–321.
- Neu M, Goldstein M, Gao D, et al. (2007) Salivary cortisol in preterm infants: Validation of a simple method for collecting saliva for cortisol determination. *Early Hum Dev* 83, 47–54.
- Nicolaides NC, Galata Z, Kino T, et al. (2010) The human glucocorticoid receptor: molecular basis of biologic function. *Steroids* 75, 1–12.
- Nygren JO, Thorell A, Soop M, et al. (1998a) Perioperative insulin and glucose infusion maintains normal insulin sensitivity after surgery. *Am J Physiol* 275, E140-8.
- Nygren J, Soop M, Thorell A, et al. (1998b) Preoperative oral carbohydrate administration reduces postoperative insulin resistance. *Clin Nutr (Clinical nutrition)* 17, 65–71.
- O'Brien Jr JE, Marshall JA, Tarrants ML, et al. (2010) Intraoperative hyperglycemia and postoperative bacteremia in the pediatric cardiac surgery patient. *Ann Thorac Surg* 89, 578–583.
- Oyama T, Latto P, Holaday DA (1975) Effect of isoflurane anaesthesia and surgery on carbohydrate metabolism and plasma cortisol levels in man. *Can Anaesth Soc J* 22, 696–702.
- Pasternak JJ, McGregor DG, Lanier WL (2004) Effect of single-dose dexamethasone on blood glucose concentration in patients undergoing craniotomy. *J Neurosurg Anesthesiol* 16, 122–125.
- Peets EA, Staub M, Symchowicz S (1969) Plasma binding of betamethasone-3H, dexamethasone-3H, and cortisol-14C - a comparative study. *Biochem Pharmacol* 18, 1655–1663.

- Pettitt DJ, Giammattei J, Wollitzer AO, et al. (2004) Glycohemoglobin (A1C) distribution in school children: results from a school-based screening program. *Diabetes Res Clin Pract* 65, 45–49.
- Philippi-Höhne C (2011) Anaesthesia in the obese child. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 25, 53–60.
- Pieters BJ, Penn E, Nicklaus P, et al. (2010) Emergence delirium and postoperative pain in children undergoing adenotonsillectomy: a comparison of propofol vs sevoflurane anesthesia. *Paediatr Anaesth* 20, 944–950.
- Pietrobelli A, Faith MS, Allison DB, et al. (1998) Body mass index as a measure of adiposity among children and adolescents: a validation study. *J Pediatr* 132, 204–210.
- Pillai AK, Sharma KK, Gupta YK, et al. (2011) Anti-emetic effect of ginger powder versus placebo as an add-on therapy in children and young adults receiving high emetogenic chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 56, 234–238.
- Rains PC, Rampersad N, De Lima J, et al. (2009) Cortisol response to general anaesthesia for medical imaging in children. *Clin Endocrinol* 71, 834–839.
- Rama-Maceiras P, Ferreira TA, Molins N, et al. (2005) Less postoperative nausea and vomiting after propofol + remifentanyl versus propofol + fentanyl anaesthesia during plastic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 49, 305–311.
- Randle PJ, Garland PB, Hales CN, et al. (1963) The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1, 785–789.
- Reaven GM (1988) Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37, 1595–1607.
- Reich A, Müller G, Gelbrich G, et al. (2003) Obesity and blood pressure-results from the examination of 2365 schoolchildren in Germany. *Int J Obes Relat Metab Disord* 27, 1459–1464.
- Reinehr T, Kiess W, Kapellen T, et al. (2004) Insulin sensitivity among obese children and adolescents, according to degree of weight loss. *Pediatrics* 114, 1569–1573.
- Rhee MS, Perianayagam A, Chen P, et al. (2004) Dexamethasone treatment causes resistance to insulin-stimulated cellular potassium uptake in the rat. *Am J Physiol Cell Physiol* 287, C1229–37.
- Rich WM, Abdulhayoglu G, DiSaia PJ (1980) Methylprednisolone as an antiemetic during cancer chemotherapy--a pilot study. *Gynecol Oncol* 9, 193–198.
- Rohdewald P, Mollmann H, Barth J, et al. (1987) Pharmacokinetics of dexamethasone and its phosphate ester. *Biopharm Drug Dispos* 8, 205–212.
- Rose JB, Watcha MF (1999) Postoperative nausea and vomiting in paediatric patients. *Br J Anaesth* 83, 104–117.

- Rosow CE, Moss J, Philbin DM, et al. (1982) Histamine release during morphine and fentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 56, 93–96.
- Rothman DL, Magnusson I, Katz LD, et al. (1991) Quantitation of hepatic glycogenolysis and gluconeogenesis in fasting humans with ¹³C NMR. *Science* 254, 573–576.
- Rybicka M, Krysiak R, Okopien B (2011) The dawn phenomenon and the Somogyi effect - two phenomena of morning hyperglycaemia. *Endokrynol Pol* 62, 276–284.
- Saaddine JB, Fagot-Campagna A, Rolka D, et al. (2002) Distribution of HbA(1c) levels for children and young adults in the U.S.: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 25, 1326–1330.
- Sabin MA, Werther GA, Kiess W (2011) Genetics of obesity and overgrowth syndromes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 25, 207–220.
- Sadhasivam S, Ganesh A, Robison A, et al. (2006) Validation of the bispectral index monitor for measuring the depth of sedation in children. *Anesth Analg* 102, 383–388.
- Sagar SM (1991) The current role of anti-emetic drugs in oncology: a recent revolution in patient symptom control. *Cancer Treat Rev* 18, 95–135.
- Saho S, Kadota Y, Sameshima T, et al. (1997) The effects of sevoflurane anesthesia on insulin secretion and glucose metabolism in pigs. *Anesth Analg* 84, 1359–1365.
- Schenk L, Ellert U, Neuhauser H (2007) Kinder und Jugendliche mit Migrationshintergrund in Deutschland. Methodische Aspekte im Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 50, 590–599.
- Schneiter P, Tappy L (1998) Kinetics of dexamethasone-induced alterations of glucose metabolism in healthy humans. *Am J Physiol* 275, E806-13.
- Schricker T, Berroth A, Pfeiffer U, et al. (1996) Influence of vaginal versus abdominal hysterectomy on perioperative glucose metabolism. *Anesth Analg* 83, 991–995.
- Schricker T, Carli F, Schreiber M, et al. (2000) Propofol/sufentanil anesthesia suppresses the metabolic and endocrine response during, not after, lower abdominal surgery. *Anesth Analg* 90, 450–455.
- Schricker T, Carli F, Schreiber M, et al. (1999) Time of peritoneal cavity exposure influences postoperative glucose production. *Can J Anesth* 46, 352–358.
- Schricker T, Carvalho G (2006) Abdominal surgery, morbid obesity, age, dexamethasone, diabetes mellitus and glucose metabolism. *Br J Anaesth* 97, 751–752.
- Schricker T, Lattermann R, Schreiber M, et al. (1998) The hyperglycaemic response to surgery: pathophysiology, clinical implications and modification by the anaesthetic technique. *Clin Int Care* 9, 118–128.
- Setzer N, Saade E (2007) Childhood obesity and anesthetic morbidity. *Pediatr Anesth* 17, 321–326.

- Shilo S, Rosler A (1995) Single intravenous bolus of dexamethasone for the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 8, 27–33.
- Sinaiko AR, Steinberger J, Moran A, et al. (2002) Relation of insulin resistance to blood pressure in childhood. *J Hypertens* 20, 509–517.
- Sinha R, Fisch G, Teague B, et al. (2002) Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med* 346, 802–810.
- Sneyd JR, Carr A, Byrom WD, et al. (1998) A meta-analysis of nausea and vomiting following maintenance of anaesthesia with propofol or inhalational agents. *Eur J Anaesthesiol* 15, 433–445.
- Snow J (1849) On Narcotism by the Inhalation of Vapours. *The London Medical Gazette*, 451–456.
- Sobal J, Stunkard AJ (1989) Socioeconomic status and obesity: a review of the literature. *Psychol Bull* 105, 260–275.
- Sossai R, Johr M, Kistler W, et al. (1993) Postoperative vomiting in children. A persisting unsolved problem. *Eur J Pediatr Surg* 3, 206–208.
- Spyckerelle Y, Gueguen R, Guillemot M, et al. (1988) Adiposity indices and clinical opinion. *Ann Hum Biol* 15, 45–54.
- Srinivasan SR, Myers L, Berenson GS (2002) Predictability of childhood adiposity and insulin for developing insulin resistance syndrome (syndrome X) in young adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Diabetes* 51, 204–209.
- Stables R, Andrews PL, Bailey HE, et al. (1987) Antiemetic properties of the 5HT₃-receptor antagonist, GR38032F. *Cancer Treat Rev* 14, 333–336.
- Stahl F, Dörner G (1982) Responses of salivary cortisol levels to stress-situations. *Endokrinologie* 80, 158–162.
- Stanley TH, Berman L, Green O, et al. (1980) Plasma catecholamine and cortisol responses to fentanyl-oxygen anesthesia for coronary-artery operations. *Anesthesiology* 53, 250–253.
- Steward DL, Welge JA, Myer CM (2003) Steroids for improving recovery following tonsillectomy in children. *Cochrane Database Syst Rev*, CD003997.
- Stoner HB, Frayn KN, Barton RN, et al. (1979) The relationships between plasma substrates and hormones and the severity of injury in 277 recently injured patients. *Clin Sci* 56, 563–573.
- Straub RH, Cutolo M (2007) Circadian rhythms in rheumatoid arthritis: implications for pathophysiology and therapeutic management. *Arthritis Rheum* 56, 399–408.
- Strauss JM, Giest J (2003) Total intravenöse Anästhesie. Auf dem Weg zum Standardverfahren bei Kindern. *Anaesthesist* 52, 763–777.
- Sun LS, Du F, Schechter WS, et al. (1997b) Plasma neuropeptide Y and catecholamines in pediatric patients undergoing cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 113, 278–284.

- Sun R, Klein KW, White PF (1997a) The effect of timing of ondansetron administration in outpatients undergoing otolaryngologic surgery. *Anesth Analg* 84, 331–336.
- Swarbrick MM, Havel PJ (2008) Physiological, pharmacological, and nutritional regulation of circulating adiponectin concentrations in humans. *Metab Syndr Relat Disord* 6, 87–102.
- Swenne CL, Lindholm C, Borowiec J, et al. (2005) Peri-operative glucose control and development of surgical wound infections in patients undergoing coronary artery bypass graft. *J Hosp Infect* 61, 201–212.
- Tait AR, Voepel-Lewis T, Burke C, et al. (2008) Incidence and risk factors for perioperative adverse respiratory events in children who are obese. *Anesthesiology* 108, 375–380.
- Tang J, Wang B, White PF, et al. (1998) The effect of timing of ondansetron administration on its efficacy, cost-effectiveness, and cost-benefit as a prophylactic antiemetic in the ambulatory setting. *Anesth Analg* 86, 274–282.
- Tolson WW, Mason JW, Sachar EJ, et al. (1965) Urinary catecholamine responses associated with hospital admission in normal human subjects. *J Psychosom Res* 8, 365–372.
- Toprak V, Keles GT, Kaygisiz Z, et al. (2004) Subcutaneous emphysema following severe vomiting after emerging from general anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 48, 917–918.
- Törnåge CJ (2002) Reference values for morning salivary cortisol concentrations in healthy school-aged children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 15, 197–204.
- Törnåge CJ, Alfven G (2006) Diurnal salivary cortisol concentration in school-aged children: increased morning cortisol concentration and total cortisol concentration negatively correlated to body mass index in children with recurrent abdominal pain of psychosomatic origin. *J Pediatr Endocrinol Metab* 19, 843–854.
- Toschke AM, Lüdde R, Eisele R, et al. (2005) The obesity epidemic in young men is not confined to low social classes—a time series of 18-year-old German men at medical examination for military service with different educational attainment. *Int J Obes* 29, 875–877.
- Touitou Y, Auzéby A, Camus F, et al. (2009) Daily profiles of salivary and urinary melatonin and steroids in healthy prepubertal boys. *J Pediatr Endocrinol Metab* 22, 1009–1015.
- Tramer MR, Moore RA, Reynolds DJ, et al. (1997b) A quantitative systematic review of ondansetron in treatment of established postoperative nausea and vomiting. *BMJ* 314, 1088–1092.
- Tramer MR, Reynolds DJ, Moore RA, et al. (1997a) Efficacy, dose-response, and safety of ondansetron in prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Anesthesiology* 87, 1277–1289.
- Traynor C, Hall GM (1981) Endocrine and metabolic changes during surgery: anaesthetic implications. *Br J Anaesth* 53, 153–160.

- Trilck M, Flitsch J, Ludecke DK, et al. (2005) Salivary cortisol measurement--a reliable method for the diagnosis of Cushing's syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 113, 225–230.
- Tzortzi C, Proff P, Redlich M, et al. (2009) Cortisol daily rhythm in saliva of healthy school children. *Int Dent J* 59, 12–18.
- Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, et al. (2002) Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 87, 978–982.
- Unwin N, Shaw J, Zimmet P, et al. (2002) Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. *Diabet Med* 19, 708–723.
- Valerio G, Franzese A, Carlin E, et al. (2001) High prevalence of stress hyperglycaemia in children with febrile seizures and traumatic injuries. *Acta Paediatr* 90, 618–622.
- Van Cauter E, Blackman JD, Roland D, et al. (1991) Modulation of glucose regulation and insulin secretion by circadian rhythmicity and sleep. *J Clin Invest* 88, 934–942.
- Van Cauter E, Sturis J, Byrne MM, et al. (1994) Demonstration of rapid light-induced advances and delays of the human circadian clock using hormonal phase markers. *Am J Physiol* 266, E953–63.
- van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. (2001) Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 345, 1359–1367.
- Venkatesan N, Lim J, Bouch C, et al. (1996) Dexamethasone-induced impairment in skeletal muscle glucose transport is not reversed by inhibition of free fatty acid oxidation. *Metabolism* 45, 92–100.
- Verhoeven JJ, Hokken-Koelega AC, den Brinker M, et al. (2011) Disturbance of glucose homeostasis after pediatric cardiac surgery. *Pediatr Cardiol* 32, 131–138.
- Verhulst SL, Schrauwen N, Haentjens D, et al. (2007) Sleep-disordered breathing and the metabolic syndrome in overweight and obese children and adolescents. *J Pediatr* 150, 608–612.
- Viggiano D, De Filippo G, Rendina D, et al. (2009) Screening of metabolic syndrome in obese children: a primary care concern. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 49, 329–334.
- Vining RF, McGinley RA, Maksvytis JJ, et al. (1983) Salivary cortisol: a better measure of adrenal cortical function than serum cortisol. *Ann Clin Biochem* 20 (Pt 6), 329–335.
- Visser HK (1969) Physiology of the adrenal cortex in childhood. *Scand J Respir Dis Suppl* 68, 7–23.
- Visser K, Hassink EA, Bonse GJ, et al. (2001) Randomized controlled trial of total intravenous anesthesia with propofol versus inhalation anesthesia with isoflurane-nitrous oxide: postoperative nausea with vomiting and economic analysis. *Anesthesiology* 95, 616–626.

- Vosdoganis F, Baines DB (1999) The effect of single dose intravenous dexamethasone in tonsillectomy in children. *Anaesth Intensive Care* 27, 489–492.
- Waldron NH, Jones CA, Gan TJ, et al. (2013) Impact of perioperative dexamethasone on postoperative analgesia and side-effects: systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 110, 191–200.
- Wallenborn J, Eberhart LH, Kranke P (2009) Alles beim Alten in der Pharmakotherapie von PONV? *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 44, 296–305.
- Wallenborn J, Rudolph C, Gelbrich G, et al. (2003) Metoclopramide and dexamethasone in prevention of postoperative nausea and vomiting after inhalational anaesthesia. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 38, 695–704.
- Walsh ES, Paterson JL, O'Riordan JB, et al. (1981) Effect of high-dose fentanyl anaesthesia on the metabolic and endocrine response to cardiac surgery. *Br J Anaesth* 53, 1155–1165.
- Wang JJ, Ho ST, Tzeng JI, et al. (2000) The effect of timing of dexamethasone administration on its efficacy as a prophylactic antiemetic for postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 91, 136–139.
- Wass CT, Lanier WL (1996) Glucose modulation of ischemic brain injury: review and clinical recommendations. *Mayo Clin Proc* 71, 801–812.
- Watcha MF, White PF (1992) Postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology* 77, 162–184.
- Weber E, Hiebl A, Storr U (2008) Overweight and obesity in children starting school in Augsburg: prevalence and influencing factors. *Dtsch Arztebl Int* 105, 883–889.
- Weissman C (1990) The metabolic response to stress: an overview and update. *Anesthesiology* 73, 308–327.
- Weiss R, Dufour S, Taksali SE, et al. (2003) Prediabetes in obese youth: a syndrome of impaired glucose tolerance, severe insulin resistance, and altered myocellular and abdominal fat partitioning. *Lancet* 362, 951–957.
- Weiss R, Dziura J, Burgert TS, et al. (2004) Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 350, 2362–2374.
- Weiss R, Taksali SE, Tamborlane WV, et al. (2005) Predictors of changes in glucose tolerance status in obese youth. *Diabetes Care* 28, 902–909.
- Whembolua GL, Granger DA, Singer S, et al. (2006) Bacteria in the oral mucosa and its effects on the measurement of cortisol, dehydroepiandrosterone, and testosterone in saliva. *Horm Behav* 49, 478–483.
- Wiegand S, Maikowski U, Blankenstein O, et al. (2004) Type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in European children and adolescents with obesity -- a problem that is no longer restricted to minority groups. *Eur J Endocrinol* 151, 199–206.

- Wise JK, Hendler R, Felig P (1973) Influence of glucocorticoids on glucagon secretion and plasma amino acid concentrations in man. *J Clin Invest* 52, 2774–2782.
- Wolf OT, Schommer NC, Hellhammer DH, et al. (2001) The relationship between stress induced cortisol levels and memory differs between men and women. *Psychoneuroendocrinology* 26, 711–720.
- Woodside DB, Winter K, Fisman S (1991) Salivary cortisol in children: correlations with serum values and effect of psychotropic drug administration. *Can J Psychiatry* 36, 746–748.
- Wurglics M, Spiegl F (2007) Physiopathology, risk factors and therapy. Postoperative Nausea and vomiting (PONV). *Pharm Unserer Zeit* 36, 368–372.
- Yanovski JA (2001) Pediatric obesity. *Rev Endocr Metab Disord* 2, 371–383.
- Yared JP, Starr NJ, Torres FK, et al. (2000) Effects of single dose, postinduction dexamethasone on recovery after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 69, 1420–1424.
- Young SN (1981) Mechanism of decline in rat brain 5-hydroxytryptamine after induction of liver tryptophan pyrrolase by hydrocortisone: roles of tryptophan catabolism and kynurenine synthesis. *Br J Pharmacol* 74, 695–700.

8 Anlagen

8.1 Referenztabelle zur Perzentilberechnung

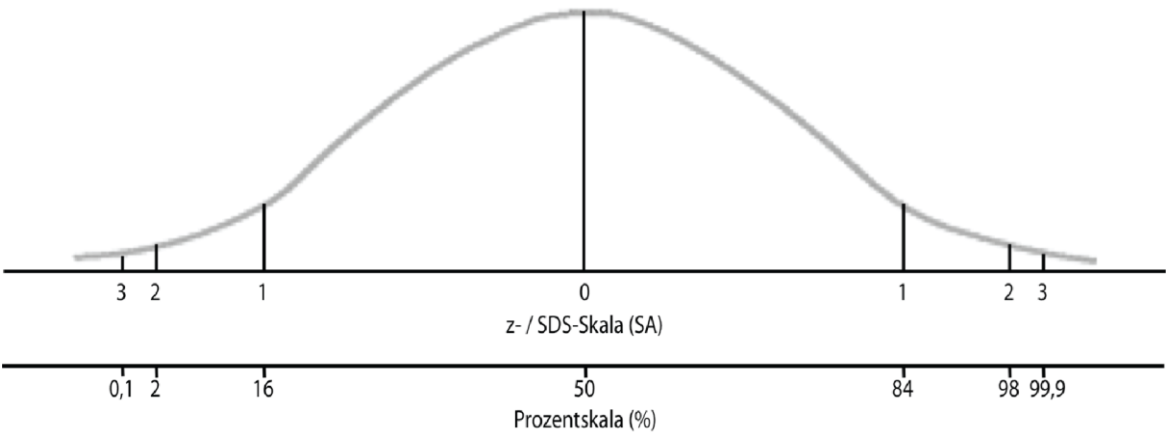
Tabelle 15: Perzentile für den BMI (in kg/m²) von Jungen im Alter von 0 bis 18 Jahren (Kromeyer-Hauschild et al. 2001)

Alter (Jahre)	L	S	P3	P10	P25	P50 (M)	P75	P90	P97	P99,5
0	1,31	0,10	10,20	11,01	11,81	12,68	13,53	14,28	15,01	15,86
0,5	-0,67	0,08	14,38	15,06	15,80	16,70	17,69	18,66	19,72	21,09
1	-1,05	0,08	14,58	15,22	15,93	16,79	17,76	18,73	19,81	21,25
1,5	-1,28	0,08	14,31	14,92	15,60	16,44	17,40	18,37	19,47	20,95
2	-1,45	0,08	14,00	14,58	15,25	16,08	17,03	18,01	19,14	20,69
2,5	-1,58	0,08	13,73	14,31	14,97	15,80	16,76	17,76	18,92	20,51
3	-1,67	0,09	13,55	14,13	14,79	15,62	16,59	17,62	18,82	20,51
3,5	-1,75	0,09	13,44	14,01	14,67	15,51	16,50	17,56	18,80	20,61
4	-1,80	0,09	13,36	13,94	14,60	15,45	16,46	17,54	18,83	20,68
4,5	-1,85	0,09	13,30	13,88	14,55	15,42	16,45	17,56	18,90	20,87
5	-1,88	0,09	13,24	13,83	14,51	15,40	16,46	17,61	19,02	21,17
5,5	-1,90	0,10	13,20	13,80	14,50	15,40	16,50	17,71	19,19	21,52
6	-1,92	0,10	13,18	13,79	14,51	15,45	16,59	17,86	19,44	21,92
6,5	-1,92	0,10	13,19	13,82	14,56	15,53	16,73	18,07	19,76	22,40
7	-1,92	0,11	13,23	13,88	14,64	15,66	16,92	18,34	20,15	23,07
7,5	-1,92	0,11	13,29	13,96	14,76	15,82	17,14	18,65	20,60	23,81
8	-1,91	0,11	13,37	14,07	14,90	16,01	17,40	19,01	21,11	24,62
8,5	-1,89	0,12	13,46	14,18	15,05	16,21	17,68	19,38	21,64	25,48
9	-1,87	0,12	13,56	14,31	15,21	16,42	17,97	19,78	22,21	26,55
9,5	-1,85	0,13	13,67	14,45	15,38	16,65	18,27	20,19	22,78	27,34
10	-1,83	0,13	13,80	14,60	15,57	16,89	18,58	20,60	23,35	28,35
10,5	-1,80	0,13	13,94	14,78	15,78	17,14	18,91	21,02	23,91	29,21
11	-1,77	0,14	14,11	14,97	16,00	17,41	19,24	21,43	24,45	30,11
11,5	-1,75	0,14	14,30	15,18	16,24	17,70	19,58	21,84	24,96	30,63
12	-1,72	0,14	14,50	15,41	16,50	17,99	19,93	22,25	25,44	31,38
12,5	-1,69	0,14	14,73	15,66	16,77	18,30	20,27	22,64	25,88	31,72
13	-1,66	0,14	14,97	15,92	17,06	18,62	20,62	23,01	26,28	32,08
13,5	-1,63	0,14	15,23	16,19	17,35	18,94	20,97	23,38	26,64	32,45
14	-1,61	0,14	15,50	16,48	17,65	19,26	21,30	23,72	26,97	32,61
14,5	-1,58	0,14	15,77	16,76	17,96	19,58	21,63	24,05	27,26	32,79
15	-1,55	0,14	16,04	17,05	18,25	19,89	21,95	24,36	27,53	32,96
15,5	-1,52	0,13	16,31	17,33	18,55	20,19	22,26	24,65	27,77	32,94
16	-1,49	0,13	16,57	17,60	18,83	20,48	22,55	24,92	27,99	33,11
16,5	-1,47	0,13	16,83	17,87	19,11	20,77	22,83	25,18	28,20	33,09
17	-1,44	0,13	17,08	18,13	19,38	21,04	23,10	25,44	28,40	33,24
17,5	-1,41	0,13	17,32	18,39	19,64	21,31	23,36	25,68	28,60	33,21
18	-1,39	0,13	17,56	18,63	19,89	21,57	23,61	25,91	28,78	33,19

Tabelle 16: Perzentile für den BMI (in kg/m²) von Mädchen im Alter von 0 bis 18 Jahren (Kromeyer-Hauschild et al. 2001)

Alter (Jahre)	L	S	P3	P10	P25	P50 (M)	P75	P90	P97	P99,5
0	1,34	0,10	10,21	10,99	11,75	12,58	13,40	14,12	14,81	15,61
0,5	-0,03	0,08	13,86	14,55	15,29	16,16	17,08	17,95	18,85	19,98
1	-0,44	0,08	14,14	14,81	15,53	16,40	17,34	18,25	19,22	20,41
1,5	-0,71	0,08	13,94	14,59	15,32	16,19	17,16	18,11	19,15	20,48
2	-0,92	0,09	13,68	14,33	15,05	15,93	16,93	17,92	19,03	20,48
2,5	-1,07	0,09	13,46	14,10	14,82	15,71	16,73	17,76	18,92	20,51
3	-1,19	0,09	13,29	13,93	14,64	15,54	16,57	17,64	18,84	20,46
3,5	-1,30	0,09	13,16	13,79	14,51	15,42	16,46	17,56	18,81	20,54
4	-1,38	0,10	13,06	13,69	14,42	15,33	16,40	17,54	18,85	20,75
4,5	-1,46	0,10	13,00	13,64	14,37	15,31	16,41	17,58	18,97	20,97
5	-1,52	0,10	12,97	13,61	14,36	15,32	16,46	17,69	19,16	21,34
5,5	-1,58	0,10	12,94	13,60	14,36	15,35	16,53	17,83	19,40	21,74
6	-1,62	0,11	12,92	13,59	14,37	15,39	16,63	17,99	19,67	22,28
6,5	-1,65	0,11	12,93	13,62	14,42	15,48	16,77	18,21	20,01	22,78
7	-1,66	0,12	12,98	13,69	14,52	15,62	16,98	18,51	20,44	23,48
7,5	-1,65	0,12	13,06	13,80	14,66	15,81	17,24	18,86	20,93	24,25
8	-1,64	0,12	13,16	13,92	14,82	16,03	17,53	19,25	21,47	25,19
8,5	-1,61	0,13	13,27	14,06	15,00	16,25	17,83	19,65	22,01	26,02
9	-1,58	0,13	13,38	14,19	15,17	16,48	18,13	20,04	22,54	26,69
9,5	-1,54	0,13	13,48	14,33	15,34	16,70	18,42	20,42	23,04	27,50
10	-1,51	0,14	13,61	14,48	15,53	16,94	18,72	20,80	23,54	28,17
10,5	-1,47	0,14	13,76	14,66	15,74	17,20	19,05	21,20	24,03	28,73
11	-1,43	0,14	13,95	14,88	15,99	17,50	19,40	21,61	24,51	29,36
11,5	-1,39	0,14	14,18	15,14	16,28	17,83	19,78	22,04	25,00	29,88
12	-1,36	0,14	14,45	15,43	16,60	18,19	20,18	22,48	25,47	30,47
12,5	-1,33	0,14	14,74	15,75	16,95	18,56	20,58	22,91	25,92	30,77
13	-1,30	0,14	15,04	16,07	17,30	18,94	20,98	23,33	26,33	31,26
13,5	-1,27	0,14	15,35	16,40	17,64	19,30	21,36	23,71	26,70	31,43
14	-1,25	0,14	15,65	16,71	17,97	19,64	21,71	24,05	27,01	31,72
14,5	-1,23	0,14	15,92	17,00	18,27	19,95	22,02	24,35	27,26	31,81
15	-1,20	0,14	16,18	17,26	18,53	20,22	22,28	24,59	27,45	31,86
15,5	-1,18	0,13	16,40	17,49	18,76	20,45	22,50	24,77	27,57	31,85
16	-1,16	0,13	16,60	17,69	18,96	20,64	22,67	24,91	27,65	31,79
16,5	-1,13	0,13	16,78	17,87	19,14	20,81	22,82	25,02	27,69	31,71
17	-1,11	0,13	16,95	18,04	19,31	20,96	22,95	25,11	27,72	31,61
17,5	-1,09	0,13	17,11	18,20	19,47	21,11	23,07	25,20	27,74	31,51
18	-1,07	0,12	17,27	18,36	19,62	21,25	23,19	25,28	27,76	31,42

Tabelle 17: Standard-Normalverteilung. z-Werte (=SDS) und die dazugehörigen Prozente (=Perzentilen)



The diagram shows a standard normal distribution curve. The horizontal axis has two scales: the top scale is labeled 'z - / SDS-Skala (SA)' with values 3, 2, 1, 0, 1, 2, 3; the bottom scale is labeled 'Prozentskala (%)' with values 0,1, 2, 16, 50, 84, 98, 99,9. Vertical lines connect the curve to these values.

% (Perzentilen)	z (Φ) (SDS)	% (Perzentilen)	z (Φ) (SDS)	% (Perzentilen)	z (Φ) (SDS)	% (Perzentilen)	z (Φ) (SDS)
1	-2,326	31	-0,496	61	0,279	91	1,341
2	-2,054	32	-0,468	62	0,305	92	1,405
3	-1,881	33	-0,440	63	0,332	93	1,476
4	-1,751	34	-0,412	64	0,358	94	1,555
5	-1,645	35	-0,385	65	0,385	95	1,645
6	-1,555	36	-0,358	66	0,412	96	1,751
7	-1,476	37	-0,332	67	0,440	97	1,881
8	-1,405	38	-0,305	68	0,468	98	2,054
9	-1,341	39	-0,279	69	0,496	99	2,326
10	-1,282	40	-0,253	70	0,524		
11	-1,227	41	-0,228	71	0,553	99,1	2,366
12	-1,175	42	-0,202	72	0,583	99,2	2,409
13	-1,126	43	-0,176	73	0,613	99,3	2,457
14	-1,080	44	-0,151	74	0,643	99,4	2,512
15	-1,036	45	-0,126	75	0,674	99,5	2,576
16	-0,994	46	-0,100	76	0,706	99,6	2,652
17	-0,954	47	-0,075	77	0,739	99,7	2,748
18	-0,915	48	-0,050	78	0,772	99,8	2,878
19	-0,878	49	-0,025	79	0,806	99,9	3,090
20	-0,842	50	0,000	80	0,842		
21	-0,806	51	0,025	81	0,878	99,91	3,121
22	-0,772	52	0,050	82	0,915	99,92	3,156
23	-0,739	53	0,075	83	0,954	99,93	3,195
24	-0,706	54	0,100	84	0,994	99,94	3,239
25	-0,674	55	0,126	85	1,036	99,95	3,291
26	-0,643	56	0,151	86	1,080	99,96	3,353
27	-0,613	57	0,176	87	1,126	99,97	3,432
28	-0,583	58	0,202	88	1,175	99,98	3,540
29	-0,553	59	0,228	89	1,227	99,99	3,719
30	-0,524	60	0,253	90	1,282		

8.2 Patienteninformation und Einwilligungserklärung

<u>Eltern- und Patienteninformation</u>	
<div style="border: 1px solid black; width: 200px; height: 60px; margin: 0 auto; display: flex; align-items: center; justify-content: center;">Patientenkleber</div>	
<p>Liebe Eltern!</p> <p>Übergewicht und Adipositas treten zunehmend bereits im Kindesalter auf. Aus einer Studie an Erwachsenen ist bekannt, dass die Medikamentengabe zur Prophylaxe postoperativer Übelkeit und Erbrechen bei übergewichtigen/adipösen Patienten zu einem höheren Blutzuckerspiegel im Vergleich zu Normalgewichtigen führt. Für Kinder liegen diesbezüglich bisher kaum Daten vor. Es ist von außerordentlichem Interesse prophylaxebedingte Auswirkungen des erhöhten Blutzuckerspiegels auf den Stoffwechsel aller Kinder zu erfassen und diese in Zusammenhang mit Übergewicht und Adipositas zu bringen, um womöglich entsprechend andere Maßnahmen bei der Prophylaxe dieser Kinder gegen Übelkeit und Erbrechen zu ergreifen.</p> <p>Die Studie ist eine reine Beobachtungsstudie, in der keine Medikamente oder Anästhesieverfahren getestet werden.</p> <p>Zur statistischen Auswertung der Daten erfassen wir diese zentral. Die Daten werden im Anschluss zugangsgeschützt und anonymisiert für die statistische Bearbeitung genutzt.</p> <p>Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig. Sie haben das Recht jederzeit und ohne Angabe von Gründen die Teilnahme Ihres Kindes an der Verlaufsbeobachtung abzulehnen. Bei Nichtteilnahme entsteht Ihrem Kind kein Nachteil in der Behandlung.</p> <p>Wir bitten Sie höflich um die Zustimmung zur Teilnahme Ihres Kindes an dieser Studie.</p> <p>Vielen Dank.</p> <p>Leipzig, den ____ . ____ . _____</p>	
_____ Narkosearzt	_____ Erziehungsberechtigte

Abbildung 16: Patienteninformation zur Aufklärung der Erziehungsberechtigten über die Studie

Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Beobachtungsstudie:**Auswirkungen der intraoperativen Gabe von Dexamethason zur PONV-Prophylaxe auf den Blutzucker- und Cortisolspiegel bei normalgewichtigen und adipösen Kindern**

Wir bestätigen hiermit, dass wir durch den behandelnden Arzt, Herrn/Frau Dr. _____ mündlich über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der beabsichtigten Beobachtungsstudie aufgeklärt wurden und für unsere Entscheidung genügend Bedenkzeit hatten.

Wir haben die Patienteninformation gelesen, fühlen uns ausreichend informiert und haben verstanden, worum es geht. Unser Arzt hat uns ausreichend Gelegenheit gegeben, Fragen zu stellen, die alle für uns ausreichend beantwortet wurden. Wir hatten genügend Zeit uns zu entscheiden.

Wir haben verstanden, dass bei wissenschaftlichen Studien persönliche Daten und medizinische Befunde unseres Kindes erhoben werden. Die Weitergabe, Speicherung und Auswertung dieser studienbezogenen Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor Teilnahme an der Studie unsere freiwillige Einwilligung voraus:

1. Wir erklären uns damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten/Krankheitsdaten auf Fragebögen und elektronische Datenträger aufgezeichnet und ohne Namensnennung weitergegeben werden an
 - a. den Auftraggeber* der Studie zur wissenschaftlichen Auswertung;
 - b. die zuständige Überwachungsbehörde (Landesamt oder Bezirksregierung) oder Bundesoberbehörde (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Bonn) zur Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie.
2. Außerdem erklären wir uns damit einverstanden, dass ein autorisierter und zur Verschwiegenheit verpflichteter Beauftragter des Auftraggebers, der zuständigen inländischen (und ausländischen) Überwachungsbehörde oder der zuständigen Bundesoberbehörde in die beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten unseres Kindes Einsicht nimmt, soweit dies für die Überprüfung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.

*Anschrift des Auftraggebers:

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Universitätsklinikum Leipzig AöR;
Liebigstraße 20 a, 04103 Leipzig

Seite 1

Unsere Einwilligung der Teilnahme unseres Kindes an dieser Beobachtungsstudie als Patient erfolgt ganz und gar freiwillig. Wir wurden darauf hingewiesen, dass wir unsere Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen können, ohne dass uns dadurch irgendwelche Nachteile für die weitere ärztliche Behandlung und medizinische Versorgung unseres Kindes entstehen.

Wir haben eine Kopie der Patienteninformation und dieser unterschriebenen Einwilligungserklärung erhalten.

Leipzig, den ____ . ____ . ____

Narkosearzt

Erziehungsberechtigte

Leiterin des Forschungsvorhabens:

Prof. Dr. med. C. Höhne

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie

- Bereich Kinderanästhesiologie -

Liebigstraße 20

04103 Leipzig

Tel.: 0341 / 97 - 19705

8.3 Studienprotokoll zur Datenerfassung

Studie: Auswirkungen der intraoperativen Gabe von Dexamethason zur PONV-Prophylaxe auf den Blutzucker- und Cortisolspiegel bei normalgewichtigen und adipösen Kindern		 Universitätsklinikum Leipzig <small>Anstalt öffentlichen Rechts</small> OP- Datum: _____					
<div style="border: 1px solid black; width: 150px; height: 60px; margin: 0 auto;"></div> Patientenkleber		Kontaktmöglichkeit zu den Eltern: _____ (Telefon)					
Angaben zum Kind: Größe: _____ m Gewicht: _____ kg BMI: _____ kg/m ² Gruppe: <input type="checkbox"/> Untergewicht <input type="checkbox"/> Übergewicht <input type="checkbox"/> Normalgewicht <input type="checkbox"/> Adipositas Geschlecht: <input type="checkbox"/> m <input type="checkbox"/> w		Angaben zur Operation: Art der Operation: _____ _____ _____ ASA: <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III Beatmung: <input type="checkbox"/> Intubation <input type="checkbox"/> LAMA OP-Dauer: _____ min Anästhesie-Dauer: _____ min					
Dexamethasondosis: _____ mg Fentanyl-dosis (gesamt): _____ µg Nimbex-dosis: _____ mg		Propofoldosis: Einleitung _____ mg Erhaltung _____ ml Dauer: _____ min					
<p style="text-align: center;"><i>im Aufwachraum (early-PONV) bis 24h postoperativ (late-PONV)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Das Kind klagt über Übelkeit? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein • Das Kind hat erbrochen? <input type="checkbox"/> (____mal) <input type="checkbox"/> (____mal) • Zeit der Dexamethasongabe: _____ 							
Messzeitpunkt	Uhrzeit	Blutzuckerspiegel in mmol/l	Cortisolspiegel in nmol/l				
vor der OP (Aufwachraum)							
nach Einleitung							
1h nach Dexta							
2h nach Dexta							
4h nach Dexta							
6h nach Dexta							
Anzahl der PONV – Risikofaktoren _____: <table style="width: 100%; margin-top: 5px;"> <tr> <td style="width: 50%;">OP-Dauer > 30 Minuten <input type="checkbox"/></td> <td style="width: 50%;">PONV-Anamnese, Reisekrankheit <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Alter ≥ 3 Jahre <input checked="" type="checkbox"/></td> <td>postoperative Opioide <input type="checkbox"/></td> </tr> </table>				OP-Dauer > 30 Minuten <input type="checkbox"/>	PONV-Anamnese, Reisekrankheit <input type="checkbox"/>	Alter ≥ 3 Jahre <input checked="" type="checkbox"/>	postoperative Opioide <input type="checkbox"/>
OP-Dauer > 30 Minuten <input type="checkbox"/>	PONV-Anamnese, Reisekrankheit <input type="checkbox"/>						
Alter ≥ 3 Jahre <input checked="" type="checkbox"/>	postoperative Opioide <input type="checkbox"/>						
<small>Prof. Dr. med C. Höhne, Dr. med. Gunther Hempel, Richard Gnatzy Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie - Bereich Kinderanästhesie - Universitätsklinikum Leipzig AöR</small>							

Abbildung 19: Studienprotokoll zur Datenerfassung

9 Erklärung über die Eigenständigkeit

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren.

Datum

Unterschrift

10 Erklärung über die Vorbehaltlichkeit

Der erfolgreiche Abschluss des letzten Staatsexamens oder die Approbation zum Arzt ist Voraussetzung für den Abschluss des Promotionsverfahrens und damit der Verleihung des akademischen Grades. Die Zulassung zum Promotionsverfahren ist insoweit nur vorläufig und steht unter der auflösenden Bedingung des Nichtbestehens des letzten Staatsexamens oder der Approbation zum Arzt. Dieser Abschluss ersetzt nach Regelung im § 12 der Promotionsordnung das Rigorosum. Das Rigorosum ist essentieller Bestandteil und notwendig zum erfolgreichen Abschluss des Promotionsverfahrens. Entsprechend den Regelungen in § 12 wird das eröffnete Promotionsverfahren bei Nichtbeendigung des Studiums durch die Promotionskommission ohne Titelvergabe eingestellt.

Hiermit erkläre ich, dass mir dieser Sachverhalt im Rahmen der Eröffnung meines Promotionsverfahrens bekannt ist und ich im Falle des Fehlens der Voraussetzung des Abschlusses meines Promotionsverfahrens keine rechtlichen Ansprüche an eine Vergabe eines akademischen Grades oder Titels stelle.

Datum

Unterschrift

11 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen recht herzlich bedanken, die mit ihren wertvollen Gedanken und fleißigen Händen zur Durchführung und Fertigstellung meiner Dissertation beigetragen haben.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Kaisers, Direktor der Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie des Uniklinikums Leipzig, für die Möglichkeit an seiner Klinik zu promovieren.

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Höhne für die hervorragende fachliche Betreuung und Unterstützung vom Beginn der Promotion bis zum Abschluss. Vielen Dank für zahlreiche Ideen und Anregungen, die mich stets für das Projekt begeisterten. Darüber hinaus möchte ich mich für die ständige persönliche Verfügbarkeit bedanken, die die Durchführung der Promotion deutlich erleichterte.

Meinem zweiten Betreuer Dr. Hempel danke ich für die Weitergabe seiner zahlreichen Erfahrungen und das häufige Korrekturlesen, durch das viele gute Gedanken entwickelt werden konnten.

Ich möchte dem Team aus Kinderanästhesisten, Anästhesie- und OP-Schwestern des Zentrums für Frauen- und Kindermedizin sowie den beteiligten Kinderchirurgen/ -orthopäden und dem kinderchirurgischen Pflegepersonal für die hervorragende interdisziplinäre Zusammenarbeit danken.

Bedanken möchte ich mich bei Herrn Dr. habil. Petroff aus dem Zentrum für klinische Studien, der mir mit zahlreichen Statistikberatungen und Auswertungsideen stets unterstützend zur Seite stand.

Mein Dank gilt auch Frau Gausche von der CrescNet gGmbH für die Unterstützung bei der Kalkulation der Perzentilen sowie den Bibliotheksmitarbeitern, die jeden Fernleihwunsch geduldig erfüllten.

Dem Laborteam um Herrn Prof. Dr. Kratzsch aus dem Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik danke ich für die Etablierung eines geeigneten Testverfahrens sowie die Durchführung der Cortisolwertbestimmungen.

Ein großer Dank gilt dem Integrierten Forschungs- und Behandlungszentrum AdipositasErkrankungen Leipzig, das mir mit einem Promotionsstipendium die Durchführung der Studie ermöglichte und durch zahlreiche, gut strukturierte Nachwuchsprogramme einen guten Einblick in wissenschaftliches Arbeiten gewährte.

Nicht zuletzt möchte ich meinen Korrekturlesern und meiner Familie für ihr stetiges Interesse an meiner Arbeit besonders danken.

12 Lebenslauf